

日本国特許庁
JAPAN PATENT OFFICE

PCT/JPO3/12075

21.10.03

RECEIVED

04 DEC 2003

WIPO

PCT

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出願年月日 2003年 4月23日
Date of Application:

出願番号 特願2003-117927
Application Number:
[ST. 10/C]: [JP2003-117927]

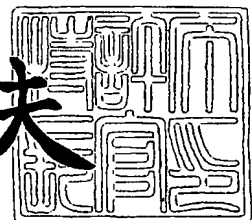
出願人 エーザイ株式会社
Applicant(s):

PRIORITY DOCUMENT
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH
RULE 17.1(a) OR (b)

2003年11月21日

特許庁長官
Commissioner,
Japan Patent Office

今井康夫



【書類名】 特許願
【整理番号】 EP03EE0401
【あて先】 特許庁長官 殿
【国際特許分類】 A61K 31/00
A61K 31/522

【発明者】

【住所又は居所】 茨城県土浦市大字常名 8 2 0 - 1

【氏名】 安田 信之

【発明者】

【住所又は居所】 茨城県つくば市東 2 - 2 - 1 - 2 0 1

【氏名】 井上 敬

【発明者】

【住所又は居所】 茨城県つくば市吾妻 3 - 1 9 - 1 - 3 - 3 0 4

【氏名】 山崎 一斗

【発明者】

【住所又は居所】 茨城県牛久市田宮 2 - 3 9 - 1 - 3 - 4 0 6

【氏名】 長倉 延

【特許出願人】

【識別番号】 000000217

【住所又は居所】 東京都文京区小石川 4 丁目 6 番 1 0 号

【氏名又は名称】 エーザイ株式会社

【代表者】 内藤 晴夫

【先の出願に基づく優先権主張】

【出願番号】 特願2002-280137

【出願日】 平成14年 9月26日

【手数料の表示】

【予納台帳番号】 004983

【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

【物件名】	明細書	1
【物件名】	要約書	1
【プルーフの要否】	要	

【書類名】 明細書

【発明の名称】 併用医薬

【特許請求の範囲】

【請求項 1】 ジペプチジルペプチダーゼ I V 阻害剤とビグアナイド剤とを組み合わせる医薬。

【請求項 2】 医薬が血中活性型グルカゴン様ペプチド-1（血中活性型 GLP-1）および／または血中活性型グルカゴン様ペプチド-2（血中活性型 GLP-2）による作用増強を有することを特徴とする請求項 1 記載の医薬。

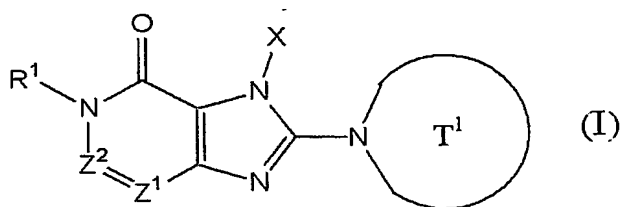
【請求項 3】 血中活性型 GLP-2 による作用増強を有することを特徴とする医薬。

【請求項 4】 ジペプチジルペプチダーゼ I V 阻害剤と請求項 3 記載の医薬とを組み合わせる医薬。

【請求項 5】 ジペプチジルペプチダーゼ I V 阻害剤が (S)-1-((3-ヒドロキシ-1-アダマンチル) アミノ) アセチル-2-シアノピロリジン、(S)-1-(2-((5-シアノピリジン-2-イル) アミノ) エチル-アミノアセチル)-2-シアノピロリジン、イソロイシンチアゾリジド、イソロイシンピロリジドおよびバリニピロリジドから選ばれるいずれか 1 の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物である、請求項 1 または 4 記載の医薬。

【請求項 6】 ジペプチジルペプチダーゼ I V 阻害剤が一般式

【化 1】



〔式中、 T^1 は環中 1 または 2 個の窒素原子を含む、置換基を有していてもよい単環式または二環式である 4～12 員複素環を意味する；

X は置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基、置換基を有していてもよい C_{2-6} アルケニル基、置換基を有していてもよい C_{2-6} アルキニル基、置換基を有していてもよい C_{6-10} アリール基、置換基を有していてもよい 5～1

0員ヘテロアリール基、置換基を有していてもよいC₆-10アリールC₁-6アルキル基または置換基を有していてもよい5~10員ヘテロアリールC₁-6アルキル基を意味する；

また、XはT¹中の環を構成する原子と結合を形成しても良い。

Z¹およびZ²はそれぞれ独立して、窒素原子または式-CR²=で表される基を意味する；

R¹およびR²はそれぞれ独立して、水素原子、置換基を有していてもよい4~8員ヘテロ環式基または式-A⁰-A¹-A²（式中、A⁰は、単結合または下記置換基B群からなる群から選ばれる1~3個の基を有していてもよいC₁-6アルキレン基を意味する；A¹は、単結合、酸素原子、硫黄原子、スルフィニル基、スルホニル基、カルボニル基、式-O-CO-、式-CO-O-、式-NR^A-、式-CO-NR^A-、式-NR^A-CO-、式-SO₂-NR^A-または式-NR^A-SO₂-を意味する；

A²およびR^Aは、それぞれ独立して水素原子、シアノ基、C₁-6アルキル基、C₃-8シクロアルキル基、C₂-6アルケニル基、C₂-6アルキニル基、C₆-10アリール基、5~10員ヘテロアリール基、4~8員ヘテロ環式基またはC₆-10アリールC₁-6アルキル基を意味する。ただし、A²およびR^Aはそれぞれ独立して下記置換基B群からなる群から選ばれる1~3個の基を有していてもよい。）で表される基を意味する。

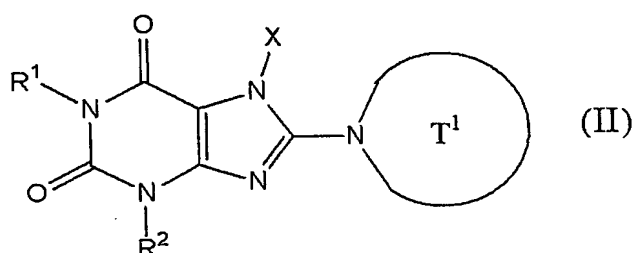
<置換基B群>

置換基B群は、水酸基、メルカプト基、シアノ基、ハロゲン原子、C₁-6アルキル基、C₃-8シクロアルキル基、C₂-6アルケニル基、C₂-6アルキニル基、C₆-10アリール基、5~10員ヘテロアリール基、4~8員ヘテロ環式基、C₁-6アルコキシ基、C₁-6アルキルチオ基、式-NR^{B4}-R^{B5}（式中、R^{B4}およびR^{B5}はそれぞれ独立して水素原子またはC₁-6アルキル基を意味する。）で表される基、式-CO-R^{B6}（式中、R^{B6}は1-ピロリジニル基、1-モルフォリニル基、1-ピペラジニル基または1-ピペリジル基を意味する。）で表される基および式-CO-R^B-R^{B2}（式中、R^Bは単結合、酸素原子、式-NR^{B3}-を意味し、R^{B2}およびR^{B3}はそれぞれ独立し

て水素原子、C₁—6 アルキル基、C₃—8 シクロアルキル基、C₂—6 アルケニル基、C₂—6 アルキニル基、C₆—10 アリール基、5～10 員ヘテロアリール基、C₆—10 アリールC₁—6 アルキル基または5～10 員ヘテロアリールC₁—6 アルキル基を意味する。)で表される基からなる群を意味する。)で表される化合物もしくはその塩またはそれらの水和物である、請求項 1 または 4 記載の医薬。

【請求項 7】 ジペプチジルペプチダーゼ I V 阻害剤が一般式

【化 2】



(式中、T¹、X、R¹およびR²は前記請求項 6 記載のT¹、X、R¹およびR²と同意義を意味する。)で表される化合物もしくはその塩またはそれらの水和物である、請求項 1 または 4 記載の医薬。

【請求項 8】 ビグアナイド剤がメトフォルミンである請求項 1 記載の医薬。

【請求項 9】 医薬が、血中活性型 GLP-1 および／または血中活性型 GLP-2 が関与する疾患の予防または治療剤である請求項 1 または 2 記載の医薬。

【請求項 10】 前記疾患が、糖尿病、肥満、高脂血症、消化管疾患である請求項 9 記載の医薬。

【請求項 11】 医薬が、血中活性型 GLP-2 が関与する疾患の予防または治療剤である請求項 3 または 4 記載の医薬。

【請求項 12】 前記疾患が、消化管疾患である請求項 11 記載の医薬。

【請求項 13】 有効量の請求項 1 または 2 記載の医薬を投与することを含む、血中活性型 GLP-1 および／または血中活性型 GLP-2 が関与する疾患の予防または治療方法。

【請求項 14】 血中活性型 GLP-1 および／または血中活性型 GLP-2 が関与する疾患の予防または治療剤の製造のための請求項 1 または 2 記載の医薬の使

用。

【請求項 15】有効量の請求項 3 または 4 記載の医薬を投与することを含む、血中活性型 GLP-2 が関与する疾患の予防または治療方法。

【請求項 16】血中活性型 GLP-2 が関与する疾患の予防または治療剤の製造のための請求項 3 または 4 記載の医薬の使用。

【請求項 17】請求項 1 または 2 記載の医薬を用いることを特徴とする、血中活性型 GLP-1 および／または血中活性型 GLP-2 による作用を増強する方法。

【請求項 18】請求項 3 または 4 記載の医薬を用いることを特徴とする、血中活性型 GLP-2 による作用を増強する方法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は、血中活性型 GLP-1 および／または血中活性型 GLP-2 による作用増強を特徴とする、ジペプチジルペプチダーゼ I V 阻害剤とビグアナイド剤からなる医薬に関する。

【0002】

【従来の技術】

グルカゴン様ペプチド-1 (GLP-1) は、食餌により小腸下部の L 細胞から分泌されるホルモンであり、膵 β 細胞からグルコース依存的にインスリンの分泌を亢進することが知られている。GLP-1 はジペプチジルペプチダーゼ I V (DPP IV) により速やかに分解、不活性化されることから、DPP IV 阻害剤は糖尿病（特に 2 型糖尿病）、肥満などの GLP-1 が関与する疾患の予防・治療剤となりうることを期待され、特許文献 1、2 および 3 には臨床試験において開発中の DPP IV 阻害剤が開示されている。

一方、ビグアナイド剤の一つであるメトホルミンは、糖尿病の予防・治療剤として汎用されている薬剤である。

最近、肥満非糖尿病患者においてメトホルミン投与により GLP-1 が増加したこと（非特許文献 1）、メトホルミンと GLP-1 の併用療法が 2 型糖尿病

の治療に有用であること（非特許文献 2）が相次いで報告されている。しかしながら、メトフォルミンによる一時的な GLP-1 の増加がもたらされたとしても、上記のごとく DPP IV により速やかに分解、不活性化されてしまうため、その持続的な増加は期待できず、そのため GLP-1 の作用は極めて減弱するという問題がある。そこで、GLP-1 の分解を抑制する DPP IV 阻害剤と GLP-1 を増加させるメトフォルミンとの併用により、相乗的に GLP-1 の作用が增強されるものと考えられる。

非特許文献 3 および非特許文献 4 には、DPP IV 阻害剤とメトフォルミンとの併用の可能性を示唆する記載があり、特許文献 4 および特許文献 5 には、DPP IV 阻害剤とビグアナイド剤との併用についての記載があるが、いずれも併用試験の具体的な結果は開示されていない。すなわち、GLP-1 の作用増強を目的とする、DPP IV 阻害剤とメトフォルミンとを組み合わせる医薬は知られていない。

グルカゴン様ペプチド-2（GLP-2）は、GLP-1 と同様食餌により小腸下部の L 細胞から分泌されるホルモンであり、消化器疾患の予防・治療に有用であるとの報告があるが、GLP-2 も GLP-1 と同様 DPP IV により速やかに分解、不活性化されるので、GLP-2 の分解を抑制し、かつその作用を増強させる薬剤の開発が望まれる。しかしながら、メトフォルミン投与による GLP-2 の増加に関する報告、DPP IV 阻害剤とメトフォルミンとの併用による GLP-2 の作用増強に関する報告は全くなされていない。

【0003】

[特許文献 1]

米国特許第 6 1 6 6 0 6 3 号明細書

[特許文献 2]

米国特許第 6 0 1 1 1 5 5 号明細書

[特許文献 3]

国際公開第 9 9 / 6 1 4 3 1 号パンフレット

[特許文献 4]

国際公開第 0 1 / 5 2 8 2 5 号パンフレット

[特許文献5]

国際公開第01/97808号パンフレット

[非特許文献1]

エドアルド マヌッチ (Edoardo Mannucci), 外8名, 「ダイアビーツ ケア (Diabetes Care)」, 2001年3月, 第24巻, 第3号, p. 489-494

[非特許文献2]

mette ザンダー (Mette Zander), 外4名, 「ダイアビーツ ケア (Diabetes Care)」, 2001年4月, 第24巻, 第4号, p. 720-725

[非特許文献3]

サイモン エー ヒンケ (Simon A. Hinke), 外5名, 「バイオケミカル アンド バイオフィジカル リサーチ コミュニケーションズ (Biochemical and Biophysical Research Communications)」, 2002年3月, 第291巻, 第5号, p. 1302-1308

[非特許文献4]

サイモン エー ヒンケ (Simon A. Hinke), 外9名, 「ダイアビーツ ケア (Diabetes Care)」, 2002年8月, 第25巻, 第8号, p. 1490-1491

【発明が解決しようとする課題】

本発明の目的は、ビグアナイド剤により増加した血中活性型GLP-1および／または血中活性型GLP-2の分解を抑制することで、その薬理作用を増強する医薬を提供することにある。

【0004】

【課題を解決するための手段】

本発明者らは、上記した状況に鑑み鋭意研究を重ねた結果、DPP IV阻害剤とビグアナイド剤を併用することにより、ビグアナイド剤により増加した血中活性型GLP-1および／または血中活性型GLP-2の分解を抑制することで、

その薬理作用を増強できることを見出し、本発明を完成した。

すなわち、本発明は

<1>ジペプチジルペプチダーゼ I V 阻害剤とビグアナイド剤とを組み合わせる
なる医薬；

<2>医薬が血中活性型グルカゴン様ペプチド-1（血中活性型 GLP-1）お
よび／または血中活性型グルカゴン様ペプチド-2（血中活性型 GLP-2）に
よる作用増強を有することを特徴とする<1>記載の医薬；

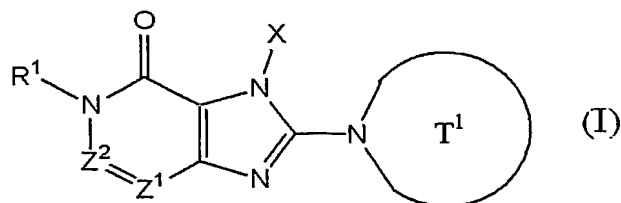
<3>血中活性型 GLP-2 による作用増強を有することを特徴とする医薬；

<4>ジペプチジルペプチダーゼ I V 阻害剤と<3>記載の医薬とを組み合わせ
てなる医薬；

<5>ジペプチジルペプチダーゼ I V 阻害剤が（S）-1-（（3-ヒドロキシ
-1-アダマンチル）アミノ）アセチル-2-シアノピロリジン、（S）-1-
（2-（（5-シアノピリジン-2-イル）アミノ）エチル-アミノアセチル）
-2-シアノピロリジン、イソロイシンチアゾリジド、イソロイシシピロリジド
およびバリシシピロリジドから選ばれるいずれか1の化合物もしくはその塩または
それらの水和物である、<1>または<4>記載の医薬；

<6>ジペプチジルペプチダーゼ I V 阻害剤が一般式

【化3】



〔式中、T¹は環中1または2個の窒素原子を含む、置換基を有していてもよい
単環式または二環式である4～12員複素環を意味する；

Xは置換基を有していてもよいC₁～6アルキル基、置換基を有していてもよい
C₂～6アルケニル基、置換基を有していてもよいC₂～6アルキニル基、置換
基を有していてもよいC₆～10アリール基、置換基を有していてもよい5～1
0員ヘテロアリール基、置換基を有していてもよいC₆～10アリールC₁～6
アルキル基または置換基を有していてもよい5～10員ヘテロアリールC₁～6

アルキル基を意味する；

また、XはT¹中の環を構成する原子と結合を形成しても良い。

Z¹およびZ²はそれぞれ独立して、窒素原子または式-CR²=で表される基を意味する；

R¹およびR²はそれぞれ独立して、水素原子、置換基を有していてもよい4～8員ヘテロ環式基または式-A⁰-A¹-A²（式中、A⁰は、単結合または下記置換基B群からなる群から選ばれる1～3個の基を有していてもよいC₁-6アルキレン基を意味する；A¹は、単結合、酸素原子、硫黄原子、スルフィニル基、スルホニル基、カルボニル基、式-O-CO-、式-CO-O-、式-NR^A-、式-CO-NR^A-、式-NR^A-CO-、式-SO₂-NR^A-または式-NR^A-SO₂-を意味する；

A²およびR^Aは、それぞれ独立して水素原子、シアノ基、C₁-6アルキル基、C₃-8シクロアルキル基、C₂-6アルケニル基、C₂-6アルキニル基、C₆-10アリール基、5～10員ヘテロアリール基、4～8員ヘテロ環式基またはC₆-10アリールC₁-6アルキル基を意味する。ただし、A²およびR^Aはそれぞれ独立して下記置換基B群からなる群から選ばれる1～3個の基を有していてもよい。）で表される基を意味する。

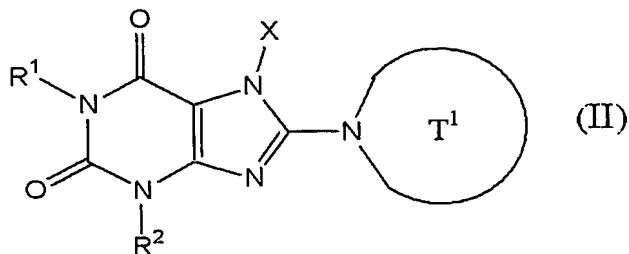
<置換基B群>

置換基B群は、水酸基、メルカプト基、シアノ基、ハロゲン原子、C₁-6アルキル基、C₃-8シクロアルキル基、C₂-6アルケニル基、C₂-6アルキニル基、C₆-10アリール基、5～10員ヘテロアリール基、4～8員ヘテロ環式基、C₁-6アルコキシ基、C₁-6アルキルチオ基、式-NR^{B4}-R^{B5}（式中、R^{B4}およびR^{B5}はそれぞれ独立して水素原子またはC₁-6アルキル基を意味する。）で表される基、式-CO-R^{B6}（式中、R^{B6}は1-ピロリジニル基、1-モルフォリニル基、1-ピペラジニル基または1-ピペリジル基を意味する。）で表される基および式-CO-R^B-R^{B2}（式中、R^Bは単結合、酸素原子、式-NR^{B3}-を意味し、R^{B2}およびR^{B3}はそれぞれ独立して水素原子、C₁-6アルキル基、C₃-8シクロアルキル基、C₂-6アルケニル基、C₂-6アルキニル基、C₆-10アリール基、5～10員ヘテロアリ

ール基、 C_6-10 アリール C_1-6 アルキル基または5～10員ヘテロアリール C_1-6 アルキル基を意味する。)で表される基からなる群を意味する。)で表される化合物もしくはその塩またはそれらの水和物である、＜1＞または＜4＞記載の医薬；

＜7＞ジペプチジルペプチダーゼ I V 阻害剤が一般式

【化4】



(式中、 T^1 、 X 、 R^1 および R^2 は前記＜6＞記載の T^1 、 X 、 R^1 および R^2 と同意義を意味する。)で表される化合物もしくはその塩またはそれらの水和物である、＜1＞または＜4＞記載の医薬；

＜8＞ビグアナイド剤がメトホルミンである＜1＞記載の医薬；

＜9＞医薬が、血中活性型 GLP-1 および／または血中活性型 GLP-2 が関与する疾患の予防または治療剤である＜1＞または＜2＞記載の医薬；

＜10＞前記疾患が、糖尿病、肥満、高脂血症、消化管疾患である＜9＞記載の医薬；

＜11＞医薬が、血中活性型 GLP-2 が関与する疾患の予防または治療剤である＜3＞または＜4＞記載の医薬；

＜12＞前記疾患が、消化管疾患である＜11＞記載の医薬；

＜13＞有効量の＜1＞または＜2＞記載の医薬を投与することを含む、血中活性型 GLP-1 および／または血中活性型 GLP-2 が関与する疾患の予防または治療方法；

＜14＞血中活性型 GLP-1 および／または血中活性型 GLP-2 が関与する疾患の予防または治療剤の製造のための＜1＞または＜2＞記載の医薬の使用；

＜15＞有効量の＜3＞または＜4＞記載の医薬を投与することを含む、血中活性型 GLP-2 が関与する疾患の予防または治療方法；

<16>血中活性型 GLP-2 が関与する疾患の予防または治療剤の製造のための<3>または<4>記載の医薬の使用；

<17><1>または<2>記載の医薬を用いることを特徴とする、血中活性型 GLP-1 および／または血中活性型 GLP-2 による作用を増強する方法。

<18><3>または<4>記載の医薬を用いることを特徴とする、血中活性型 GLP-2 による作用を増強する方法；

を提供する。

【0005】

以下に、本明細書において記載する用語、記号等の意義を説明し、本発明を詳細に説明する。

【0006】

なお、本明細書においては、化合物の構造式が便宜上一定の異性体を表すことがあるが、本発明には化合物の構造上生ずる総ての幾何異性体、不斉炭素に基づく光学異性体、立体異性体、互変異性体等の異性体および異性体混合物を含み、便宜上の式の記載に限定されるものではなく、いずれか一方の異性体でも混合物でもよい。従って、分子内に不斉炭素原子を有し光学活性体およびラセミ体が存在することがあり得るが、本発明においては特に限定されず、いずれの場合も含まれる。さらに結晶多形が存在することもあるが同様に限定されず、いずれかの結晶形単一または混合物であってもよく、また、無水物であっても水和物であってもどちらでもよい。

また、一般式 (I) および (II) で表される化合物が生体内で酸化、還元、加水分解、抱合などの代謝を受けてなお所望の活性を示す化合物をも包含し、さらに本発明は生体内で酸化、還元、加水分解などの代謝を受けて一般式 (I) および (II) で表される化合物を生成する化合物をも包含する。

【0007】

本願明細書において表される「C₁ - 6 アルキル基」とは、炭素数 1 ~ 6 個の脂肪族炭化水素から任意の水素原子を 1 個除いて誘導される一価の基である、炭素数 1 ~ 6 個の直鎖状または分枝鎖状のアルキル基を意味し、具体的には例えばメチル基、エチル基、1-プロピル基、2-プロピル基、2-メチルー1-プロ

ピル基、2-メチル-2-プロピル基、1-ブチル基、2-ブチル基、1-ペンチル基、2-ペンチル基、3-ペンチル基、2-メチル-1-ブチル基、3-メチル-1-ブチル基、2-メチル-2-ブチル基、3-メチル-2-ブチル基、2, 2-ジメチル-1-プロピル基、1-ヘキシル基、2-ヘキシル基、3-ヘキシル基、2-メチル-1-ペンチル基、3-メチル-1-ペンチル基、4-メチル-1-ペンチル基、2-メチル-2-ペンチル基、3-メチル-2-ペンチル基、4-メチル-2-ペンチル基、2-メチル-3-ペンチル基、3-メチル-3-ペンチル基、2, 3-ジメチル-1-ブチル基、3, 3-ジメチル-1-ブチル基、2, 2-ジメチル-1-ブチル基、2-エチル-1-ブチル基、3, 3-ジメチル-2-ブチル基、2, 3-ジメチル-2-ブチル基等があげられる。

【0008】

本願明細書において表される「C₂₋₆ アルケニル基」とは、炭素数2～6個の直鎖状または分枝鎖状のアルケニル基を意味し、具体的には例えばビニル基、アリル基、1-プロペニル基、1-メチルビニル基、1-ブテニル基、2-ブテニル基、3-ブテニル基、ペンテニル基、ヘキセニル基等があげられる。

【0009】

本願明細書において表される「C₂₋₆ アルキニル基」とは、炭素数2～6個の直鎖状または分枝鎖状のアルキニル基を意味し、具体的には例えばエチニル基、1-プロピニル基、2-プロピニル基、ブチニル基、ペンチニル基、ヘキシニル基等があげられる。

【0010】

本明細書中において表される「C₃₋₈ シクロアルキル基」とは、炭素数3～8個の環状の脂肪族炭化水素基を意味し、具体的には例えば、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘプチル基、シクロオクチル基などが挙げられる。

【0011】

本明細書中において表される「C₁₋₆ アルキレン基」とは前記定義「C₁₋₆ アルキル基」からさらに任意の水素原子を1個除いて誘導される二価の基を意

味し、具体的には例えば、メチレン基、1, 2-エチレン基、2, 2-エチレン基、1, 3-プロピレン基、テトラメチレン基、ペンタメチレン基、ヘキサメチレン基などが挙げられる。

【0012】

本明細書中において「C₁-6 アルコキシ基」とは前記定義の「C₁-6 アルキル基」が結合したオキシ基であることを意味し、具体的には例えばメトキシ基、エトキシ基、1-プロピルオキシ基、2-プロピルオキシ基、2-メチル-1-プロピルオキシ基、2-メチル-2-プロピルオキシ基、1-ブチルオキシ基、2-ブチルオキシ基、1-ペンチルオキシ基、2-ペンチルオキシ基、3-ペンチルオキシ基、2-メチル-1-ブチルオキシ基、3-メチル-1-ブチルオキシ基、2-メチル-2-ブチルオキシ基、3-メチル-2-ブチルオキシ基、2, 2-ジメチル-1-プロピルオキシ基、1-ヘキシルオキシ基、2-ヘキシルオキシ基、3-ヘキシルオキシ基、2-メチル-1-ペンチルオキシ基、3-メチル-1-ペンチルオキシ基、4-メチル-1-ペンチルオキシ基、2-メチル-2-ペンチルオキシ基、3-メチル-2-ペンチルオキシ基、4-メチル-2-ペンチルオキシ基、2-メチル-3-ペンチルオキシ基、3-メチル-3-ペンチルオキシ基、2, 3-ジメチル-1-ブチルオキシ基、3, 3-ジメチル-1-ブチルオキシ基、2, 2-ジメチル-1-ブチルオキシ基、2-エチル-1-ブチルオキシ基、3, 3-ジメチル-2-ブチルオキシ基、2, 3-ジメチル-2-ブチルオキシ基等があげられる。

【0013】

本明細書中において表される「C₁-6 アルコキシカルボニル基」とは前記定義の「C₁-6 アルコキシ基」が結合したカルボニル基であることを意味し、具体的には例えば、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、1-プロピルオキシカルボニル基、2-プロピルオキシカルボニル基、2-メチル-1-プロピルオキシカルボニル基、2-メチル-2-プロピルオキシカルボニル基等があげられる。

【0014】

本明細書中において表される「C₁-6 アルキルチオ基」とは前記定義の「C

「1-6アルキル基」が結合したチオ基であることを意味し、具体的には例えばメチルチオ基、エチルチオ基、1-プロピルチオ基、2-プロピルチオ基、2-メチル-1-プロピルチオ基、2-メチル-2-プロピルチオ基、1-ブチルチオ基、2-ブチルチオ基、1-ペンチルチオ基、2-ペンチルチオ基、3-ペンチルチオ基、2-メチル-1-ブチルチオ基、3-メチル-1-ブチルチオ基、2-メチル-2-ブチルチオ基、3-メチル-2-ブチルチオ基、2, 2-ジメチル-1-プロピルチオ基、1-ヘキシルチオ基、2-ヘキシルチオ基、3-ヘキシルチオ基、2-メチル-1-ペンチルチオ基、3-メチル-1-ペンチルチオ基、4-メチル-1-ペンチルチオ基、2-メチル-2-ペンチルチオ基、3-メチル-2-ペンチルチオ基、4-メチル-2-ペンチルチオ基、2-メチル-3-ペンチルチオ基、3-メチル-3-ペンチルチオ基、2, 3-ジメチル-1-ブチルチオ基、3, 3-ジメチル-1-ブチルチオ基、2, 2-ジメチル-1-ブチルチオ基、2-エチル-1-ブチルチオ基、3, 3-ジメチル-2-ブチルチオ基、2, 3-ジメチル-2-ブチルチオ基等があげられる。

【0015】

本明細書中において表される「ハロゲン原子」とは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子を意味する。

【0016】

本明細書中において表される「ヘテロ原子」とは、硫黄原子、酸素原子または窒素原子を意味する。

【0017】

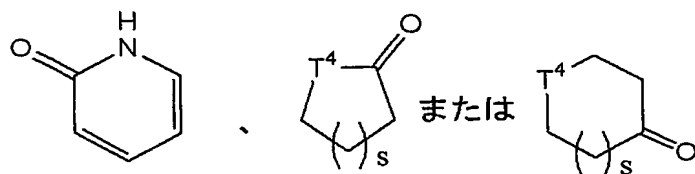
本明細書中において表される「4～8員ヘテロ環式基」とは、

- ①環式基の環を構成する原子の数が4ないし8であり、
- ②環式基の環を構成する原子中に1から2個のヘテロ原子を含有し、
- ③環中に二重結合を1～2個含んでいてもよく
- ④環中にカルボニル基を1～3個含んでいてもよい
- ⑤単環式である非芳香族性の環式基を意味する。

この「4～8員ヘテロ環式基」における「4～8員ヘテロ環」とは具体的には例えば、ピロリジン環、ピペリジン環、アゼパン環、テトラヒドロフラン環、テト

ラヒドロピラン環、モルホリン環、チオモルホリン環、ピペラジン環、チアゾリジン環、ジオキサン環、イミダゾリン環、チアゾリン環、アゼチジン環、
式

【化5】



(式中、 s は 1 ～ 3 の整数を意味し、 T^4 はメチレン基、酸素原子または式-N T^5 - (式中、 T^5 は水素原子または C_{1-6} アルキル基を意味する。) で表される基を意味する。) で表される環などが挙げられ、「4 ～ 8 員ヘテロ環式基」とは、この「4 ～ 8 員ヘテロ環」から任意の位置の水素原子を 1 個除いて誘導される一価の基を意味する。当該「4 ～ 8 員ヘテロ環式基」として好ましくは 1-ピロリジニル基、1-モルフォニル基、1-ピペリジニル基またはジヒドロフラン-2-オン-1-イル基である。

【0018】

本明細書中において表される「 C_{6-10} アリール基」とは、炭素数 6 ～ 10 の芳香族性の炭化水素環式基をいい、具体的には例えば、フェニル基、1-ナフチル基、2-ナフチル基などが挙げられる。

【0019】

本明細書中において表される「5 ～ 10 員ヘテロアリール基」とは、環式基の環を構成する原子の数が 5 ないし 10 であり、環式基の環を構成する原子中に 1 から複数個のヘテロ原子を含有する芳香族性の環式基を意味する。この「5 ～ 10 員ヘテロアリール基」における「5 ～ 10 員芳香族ヘテロ環」とは、環式基の環を構成する原子の数が 5 ないし 10 であり、環式基の環を構成する原子中に 1 から複数個のヘテロ原子を含有する芳香族性の環を意味し、具体的には例えば、ピリジン環、チオフェン環、フラン環、ピロール環、オキサゾール環、イソキサゾール環、チアゾール環、イソチアゾール環、イミダゾール環、トリアゾール環、ピラゾール環、フラザン環、チアジアゾール環、オキサジアゾール環、ピリダ

ジン環、ピリミジン環、ピラジン環、インドール環、イソインドール環、インダゾール環、クロメン環、キノリン環、イソキノリン環、シンノリン環、キナゾリン環、キノキサリン環、ナフチリジン環、フタラジン環、プリン環、プテリジン環、チエノフラン環、イミダゾチアゾール環、ベンゾフラン環、ベンゾチオフェン環、ベンズオキサゾール環、ベンズチアゾール環、ベンズチアジアゾール環、ベンズイミダゾール環、イミダゾ [1, 2-a] ピリジン環、ピロロピリジン環、ピロロピリミジン環、ピリドピリミジン環などが挙げられる。「5～10員ヘテロアリール基」とは、この「5～10員芳香族ヘテロ環」から任意の位置の水素原子を1個除いて誘導される一価の基を意味する。

【0020】

本明細書中において表される「C₆₋₁₀アリールC₁₋₆アルキル基」とは前記定義「C₁₋₆アルキル基」中の任意の水素原子を、前記定義「C₆₋₁₀アリール基」で置換した基を意味し、具体的には例えば、ベンジル基、フェネチル基、3-フェニル-1-プロピル基などがあげられる。

【0021】

本明細書中において表される「5～10員ヘテロアリールC₁₋₆アルキル基」とは前記定義「C₁₋₆アルキル基」中の任意の水素原子を、前記定義「5～10員ヘテロアリール基」で置換した基を意味し、具体的には例えば、2-ピリジルメチル基、2-チエニルメチル基などがあげられる。

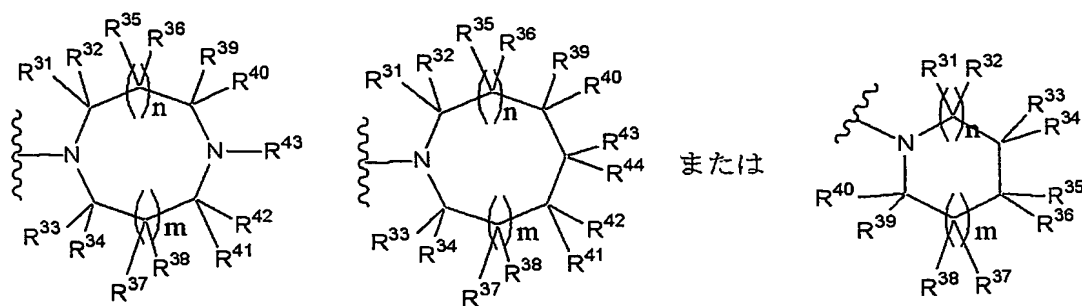
【0022】

本明細書中において表される「環中1または2個の窒素原子を含む単環式または二環式である4～12員複素環」とは、

- ①環式基の環を構成する原子の数が4ないし12であり、
- ②環式基の環を構成する原子中に1または2個の窒素原子を含有し、
- ③単環式または二環式である非芳香族性の環式基を意味する。

具体的には、式

【化6】



(式中、 n および m はそれぞれ独立して0または1を意味する。 R^{31} ないし R^{44} は、それぞれ独立して「置換基を有していてもよい」で表される基から選ばれる基を意味する。 R^{31} ないし R^{42} におけるいずれか2つは一緒になって C_{1-6} アルキレン基を形成してもよい。)で表される基を意味する。

【0023】

本明細書中において表される「置換基を有していてもよい」とは、「置換可能な部位に、任意に組み合わせて1または複数個の置換基を有していてもよい」と同意義である。当該置換基とは具体的には例えば、

- (1) ハロゲン原子、
- (2) 水酸基、
- (3) チオール基、
- (4) ニトロ基、
- (5) シアノ基、
- (6) ホルミル基、
- (7) カルボキシ基、
- (8) トリフルオロメチル基、
- (9) アミノ基；

(10) 式 $-T^2-T^3$ (式中、 T^2 は、単結合、 C_{1-6} アルキレン基、酸素原子、硫黄原子、スルフィニル基、スルホニル基、カルボニル基、式 $-O-CO-$ 、式 $-CO-O-$ 、式 $-NR^T-$ 、式 $-CO-NR^T-$ 、式 $-NR^T-CO-$ 、式 $-SO_2-NR^T-$ または式 $-NR^T-SO_2-$ で表される基を意味し、 T^3 および R^T は、それぞれ独立して水素原子、 C_{1-6} アルキル基、 C_{3-8} シ

クロアルキル基、C₂—6アルケニル基、C₂—6アルキニル基、C₆—10アリール基、5～10員ヘテロアリール基、4～8員ヘテロ環式基を意味する。ただし、T³およびR^Tはそれぞれ独立して下記置換基T群からなる群から選ばれる1～3個の基を有していてもよい。

<置換基T群>

置換基T群は、水酸基、シアノ基、ハロゲン原子、C₁—6アルキル基、C₃—8シクロアルキル基、C₂—6アルケニル基、C₂—6アルキニル基、C₆—10アリール基、5～10員ヘテロアリール基、4～8員ヘテロ環式基、C₁—6アルコキシ基およびC₁—6アルキルチオ基で表される基からなる群。)で表される基など置換基をあげることができる。

【0024】

本明細書において表される「塩」としては、例えば、無機酸との塩、有機酸との塩、無機塩基との塩、有機塩基との塩、酸性または塩基性アミノ酸との塩などが挙げられ、中でも薬理学的に許容される塩が好ましい。酸、塩基は、当該化合物1分子に対し0.1～5分子の適宜な比で塩を形成する。

無機酸との塩の好ましい例としては、例えば、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸などとの塩が挙げられ、有機酸との塩の好ましい例としては、例えば酢酸、コハク酸、フマル酸、マレイン酸、酒石酸、クエン酸、乳酸、ステアリン酸、安息香酸、メタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸などとの塩が挙げられる。無機塩基との塩の好ましい例としては、例えばナトリウム塩、カリウム塩などのアルカリ金属塩、カルシウム塩、マグネシウム塩などのアルカリ土類金属塩、アルミニウム塩、アンモニウム塩などが挙げられる。有機塩基との塩の好ましい例としては、例えばジエチルアミン、ジエタノールアミン、メグルミン、N,N'-ジベンジルエチレンジアミンなどとの塩が挙げられる。

酸性アミノ酸との塩の好ましい例としては、例えばアスパラギン酸、グルタミン酸などとの塩が挙げられ、塩基性アミノ酸との塩の好ましい例としては、例えばアルギニン、リジン、オルニチンなどとの塩が挙げられる。

【0025】

本明細書において表される「血中活性型GLP-1および／または血中活性型

「GLP-2による作用増強」とは、血中活性型GLP-1および／または血中活性型GLP-2の分泌促進または分解抑制等に基づく濃度上昇により、血中活性型GLP-1および／または血中活性型GLP-2による作用が増強されることを意味する。

【0026】

本明細書において表される「血中活性型GLP-2による作用増強」とは、血中活性型GLP-2の分泌促進または分解抑制等に基づく濃度上昇により、血中活性型GLP-2による作用が増強されることを意味する。

【0027】

本明細書において表される「ビグアナイド剤」は、肝臓での糖新生及び糖原分解の抑制、骨格筋のインスリン感受性の増強、腸管からのグルコース吸収の抑制、摂食量抑制による体重減少などの作用を有する薬剤であり、例えば、フェンフォルミン、メトフォルミン、ブフォルミン等が挙げられる。好ましくは、メトフォルミンである。

【0028】

本明細書において表される「血中活性型GLP-1および／または血中活性型GLP-2が関与する疾患」とは、例えば糖尿病、肥満、高脂血症、高血圧、動脈硬化症、消化管疾患等が挙げられる。

【0029】

本明細書において表される「血中活性型GLP-2が関与する疾患」とは、例えば消化管疾患等が挙げられる。

【0030】

本明細書において表される「および／または」なる語句は、「および」の場合と「または」の場合の両者を含む意味で用いられる。

【0031】

本発明の医薬は、活性成分であるDPP IV阻害剤と、ビグアナイド剤または血中活性型GLP-2による作用増強を特徴とする医薬とを組み合わせることにより得られる。これらの活性成分は、別々にあるいは同時に、薬理的に許容される担体、賦形剤、結合剤等と混合し、製剤化されていてもよい。上記医薬の剤

形としては、経口剤として、例えば顆粒剤、細粒剤、散剤、錠剤、被覆錠剤、カプセル剤、シロップ剤等、非経口剤として、例えば注射剤（静脈内注射剤、皮下注射剤、筋肉内注射剤等）、坐剤、外用剤（経皮製剤、軟膏剤等）が挙げられる。

【0032】

製剤化には、通常用いられる賦形剤、結合剤、崩壊剤、滑沢剤、着色剤、矯味矯臭剤や、および必要により安定化剤、乳化剤、吸収促進剤、界面活性剤、pH調整剤、防腐剤、抗酸化剤などを使用することができ、一般に医薬品製剤の原料として用いられる成分を配合して常法により製剤化可能である。これらの成分としては例えば(1)大豆油、牛脂、合成グリセライド等の動植物油；(2)流動パラフィン、スクワラン、固形パラフィン等の炭化水素；(3)ミリスチン酸オクチルドデシル、ミリスチン酸イソプロピル等のエステル油；(4)セトステアリアルアルコール、ベヘニルアルコール等の高級アルコール；(5)シリコン樹脂；(6)シリコン油；(7)ポリオキシエチレン脂肪酸エステル、ソルビタン脂肪酸エステル、グリセリン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレン硬化ひまし油、ポリオキシエチレンポリオキシプロピレンブロックコポリマー等の界面活性剤；(8)ヒドロキシエチルセルロース、ポリアクリル酸、カルボキシビニルポリマー、ポリエチレングリコール、ポリビニルピロリドン、メチルセルロースなどの水溶性高分子；(9)エタノール、イソプロパノールなどの低級アルコール；(10)グリセリン、プロピレングリコール、ジプロピレングリコール、ソルビトールなどの多価アルコール；(11)グルコース、ショ糖などの糖；(12)無水ケイ酸、ケイ酸アルミニウムマグネシウム、ケイ酸アルミニウムなどの無機粉体；(13)精製水などがあげられる。

【0033】

賦形剤としては、例えば乳糖、コーンスターチ、白糖、ブドウ糖、マンニトール、ソルビット、結晶セルロース、二酸化ケイ素等；結合剤としては、例えばポリビニルアルコール、ポリビニルエーテル、メチルセルロース、エチルセルロース、アラビアゴム、トラガント、ゼラチン、シェラック、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルピロリドン、ポリ

プロピレングリコール・ポリオキシエチレン・ブロックポリマー、メグルミン、クエン酸カルシウム、デキストリン、ペクチン等；崩壊剤としては、例えば澱粉、寒天、ゼラチン末、結晶セルロース、炭酸カルシウム、炭酸水素ナトリウム、クエン酸カルシウム、デキストリン、ペクチン、カルボキシメチルセルロース・カルシウム等；滑沢剤としては、例えばステアリン酸マグネシウム、タルク、ポリエチレングリコール、シリカ、硬化植物油等；着色剤としては医薬品に添加することが許可されているものであれば、いかなるものでもよく；矯味矯臭剤としては、ココア末、ハッカ脳、芳香散、ハッカ油、竜脳、桂皮末等；抗酸化剤としては、アスコルビン酸、 α -トコフェロール等、医薬品に添加することが許可されているものがそれぞれ用いられる。

【0034】

経口剤は、有効成分に賦形剤、さらに必要に応じて結合剤、崩壊剤、滑沢剤、着色剤、矯味矯臭剤などを加えた後、常法により散剤、細粒剤、顆粒剤、錠剤、被覆錠剤、カプセル剤等とする。錠剤・顆粒剤の場合には、糖衣、ゼラチン衣、その他必要により適宜コーティングすることはもちろん差支えない。シロップ剤、注射剤等の液剤の場合は、pH調整剤、溶解剤、等張化剤等と、必要に応じて溶解補助剤、安定化剤、緩衝剤、懸濁化剤、抗酸化剤等を加えて、常法により製剤化する。該液剤の場合、凍結乾燥物とすることも可能である。懸濁化剤における好適な例としては、メチルセルロース、ポリソルベート80、ヒドロキシエチルセルロース、アラビアゴム、トラガント末、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ポリオキシエチレンソルビタンモノラウレート等；溶解補助剤における好適な例としては、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、ポリソルベート80、ニコチン酸アミド、ポリオキシエチレンソルビタンモノラウレート等；安定化剤における好適な例としては、亜硫酸ナトリウム、メタ亜硫酸ナトリウム、エーテル等；保存剤における好適な例としては、パラオキシ安息香酸メチル、パラオキシ安息香酸エチル、ソルビン酸、フェノール、クレゾール、クロロクレゾール等があげられる。外用剤の場合は、特に製法が限定されず、常法により製造することができる。使用する基剤原料としては、医薬品、医薬部外品、化粧品等に通常使用される各種原料を用いることが可能で、例えば動植物油、鉱物油、エステル油

、ワックス類、高級アルコール類、脂肪酸類、シリコン油、界面活性剤、リン脂質類、アルコール類、多価アルコール類、水溶性高分子類、粘土鉱物類、精製水などの原料が挙げられ、必要に応じ、pH調整剤、抗酸化剤、キレート剤、防腐防黴剤、着色料、香料などを添加することができる。さらに、必要に応じて分化誘導作用を有する成分、血流促進剤、殺菌剤、消炎剤、細胞賦活剤、ビタミン類、アミノ酸、保湿剤、角質溶解剤等の成分を配合することもできる。

【0035】

本発明の医薬の投与形態は、特に限定されず、投与時にDPP IV阻害剤と、ビグアナイド剤または血中活性型GLP-2による作用増強を特徴とする医薬とが組み合わされていればよい。このような投与形態としては、例えば、1) DPP IV阻害剤と、ビグアナイド剤または血中活性型GLP-2による作用増強を特徴とする医薬とを同時に製剤化して得られる製剤の投与、2) DPP IV阻害剤と、ビグアナイド剤または血中活性型GLP-2による作用増強を特徴とする医薬とを別々に製剤化して得られる2種の製剤の同時投与、3) DPP IV阻害剤と、ビグアナイド剤または血中活性型GLP-2による作用増強を特徴とする医薬とを別々に製剤化して得られる2種の製剤の時間差をおいての投与（例えば、DPP IV阻害剤、ビグアナイド剤または血中活性型GLP-2による作用増強を特徴とする医薬の順序での投与、あるいは逆の順序での投与）などが挙げられる。

【0036】

本発明の医薬の投与量は、個々の薬剤の投与量に準ずればよく、患者の年齢、体重、性別、症状の程度、投与形態、疾患の具体的な種類等に応じて適宜選択することができる。DPP IV阻害剤として(S)-1-((3-ヒドロキシー-1-アダマンチル)アミノ)アセチル-2-シアノピロリジンまたは(S)-1-(2-((5-シアノピロリジン-2-イル)アミノ)エチル-アミノアセチル)-2-シアノピロリジンを成人に経口または非経口投与する場合、通常1日あたり0.1-250mg、好ましくは1-100mgの範囲で選択できる。DPP IV阻害剤としてイソロイシンチアゾリジド、イソロイシンピロリジドまたはバリニピロリジドを経口または非経口投与する場合、通常1日あたり0.01-2

・ 0 mg/kg 、好ましくは $0.01 - 1.0\text{ mg/kg}$ の範囲で選択できる。
DPP IV 阻害剤として一般式 (I) および (II) で表される化合物またはその塩もしくはそれらの水和物を、成人に経口投与する場合、通常 1 日あたり $0.03 - 1000\text{ mg}$ 、好ましくは $0.1 - 500\text{ mg}$ 、さらに好ましくは $0.1 - 100\text{ mg}$ 、非経口投与の場合は、通常約 $1 - 3000\text{ }\mu\text{g/kg}$ 、好ましくは約 $3 - 1000\text{ }\mu\text{g/kg}$ の範囲で選択できる。DPP IV 阻害剤と組み合わせて用いる他の薬剤として、例えばビグアナイド剤を用いる場合、通常成人の 1 日あたりの投与量は、 $10 - 2500\text{ mg}$ 、好ましくは $100 - 1000\text{ mg}$ である。

【0037】

本発明において、DPP IV 阻害剤とビグアナイド剤は、それぞれ上記投与量を、1 日 1 ～ 数回に分けて投与することができる。

【0038】

本発明の医薬において、各薬剤の投与量比率は、患者の年齢、体重、性別、症状の程度、投与形態、疾患の具体的な種類等に応じて適宜選択することができる。例えば、DPP IV 阻害剤とビグアナイド剤の投与量比率は、重量比で通常 $1 : 1 \sim 1 : 2500$ 、好ましくは $1 : 10 \sim 1 : 250$ の範囲内であればよい。

【0039】

【発明の実施の形態】

本明細書において表される (S) - 1 - ((3-ヒドロキシー-1-アダマンチル) アミノ) アセチル-2-シアノピロリジン は、米国特許第 6166063 号明細書に記載の方法で、(S) - 1 - (2- ((5-シアノピリジン-2-イル) アミノ) エチル-アミノアセチル) -2-シアノピロリジン は、米国特許第 6011155 号明細書に記載の方法で製造することができる。

【0040】

本明細書において表されるイソロイシンチアゾリジド、イソロイシンピロリジドおよびバリニピロリジドは、国際公開第 99/61431 号パンフレットに記載の方法に準じて製造することができる。

【0041】

本明細書において、一般式 (I I) で表される化合物は、以下の[一般合成方法]に記載の方法のほか、米国特許出願公開第 2002/0161001 号明細書、国際公開第 03/004496 号パンフレットおよび米国特許出願公開第 2002/0198205 号明細書に記載の方法で製造することができる。

【0042】

[一般合成方法]

本明細書において、一般式 (I) および (I I) で表される化合物の代表的な製造法について以下に示す。

【0043】

以下、製造方法における各記号の意味について説明する。

$R^{31} \sim R^{42}$ 、 n 、 m 、 R^1 、 X 、 A^0 、 A^1 、 A^2 、 R^A および T^1 は、前記定義と同意義を意味する。

U^1 および Hal はそれぞれ独立して塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子、メタンスルフォニルオキシ基、 p -トルエンスルフォニルオキシ基等の脱離基を意味する。

Pro^1 、 Pro^2 および Pro^3 は、それぞれ独立してピバリルオキシメチル基、トリメチルシリルエトキシメチル基などのアミノ基の保護基を示す。

U^2 は、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子、メタンスルフォニルオキシ基、 p -トルエンスルフォニルオキシ基、 $-B(OH)_2$ 、 $4, 4, 5, 5$ -テトラメチル- $1, 3, 2$ -ジオキサボラン- 2 -イル基、式 $-Sn(R^Z)_3$ (式中、 R^Z は C_{1-6} アルキル基を意味する。) で表される基を意味する。

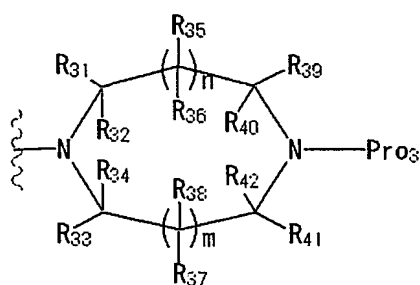
R^{20} は、式 $-NR^A R^2$ (式中、 R^A および R^2 はそれぞれ前記定義と同意義を意味する。) で表される基、または置換基を有していてもよい 4~8 員ヘテロ環式基 (例えば 1-ピロリジニル基、1-モルフォリニル基、1-ピペラジニル基または 1-ピペリジル基など) を意味する。

R^{21} は式 $-A^{01}-A^2-A^3$ 、または式 $-A^3$ (式中、 A^{01} 、 A^2 、 A^3 は前記定義と同意義を意味する。) で表される基を意味する。

M は、 $-MgCl$ 、 $-MgBr$ 、 $-Sn(R^Z)_3$ (式中、 R^Z は前記定義と同意義を意味する。)などを意味する。

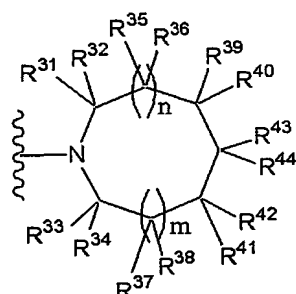
T1aは式

【化7】



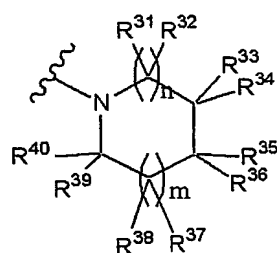
で表される基、式

【化8】



(式中R31～R44は前記定義と同意義を意味するが、R31～R44のうちいずれか1つは式-NH-Pro3を意味する。)で表される基または式

【化9】



(式中R31～R40は前記定義と同意義を意味するが、R31～R40のうちいずれか1つは式-NH-Pro3を意味する。)で表される基を意味する。

sは、1ないし4を意味する。

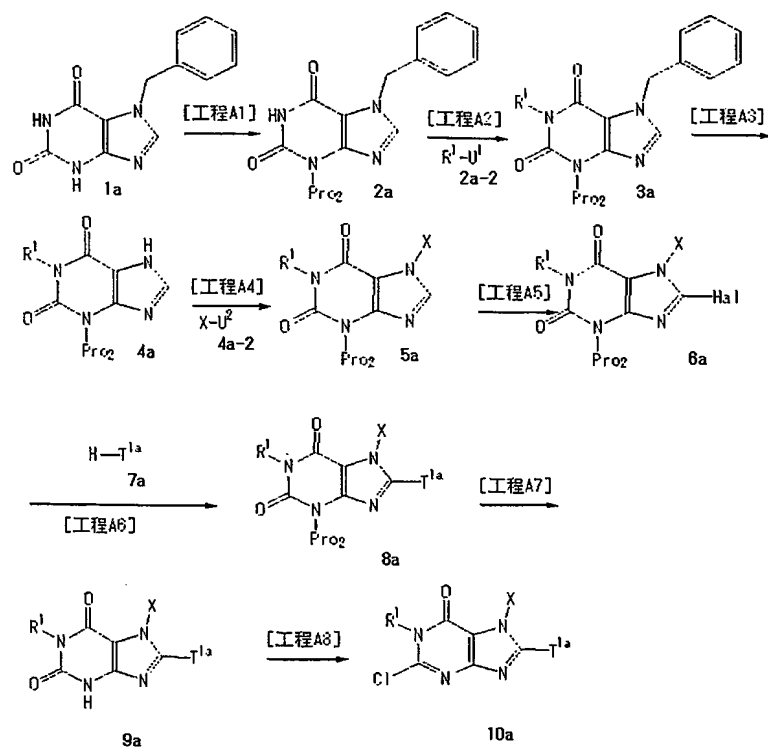
R51～R57は、それぞれ独立して水素原子、C1-6アルキル基またはC6-10アリール基を意味する。

R_x、R_yおよびR_zは、それぞれ独立してC1-6アルキル基またはC6-10アリール基を意味する。

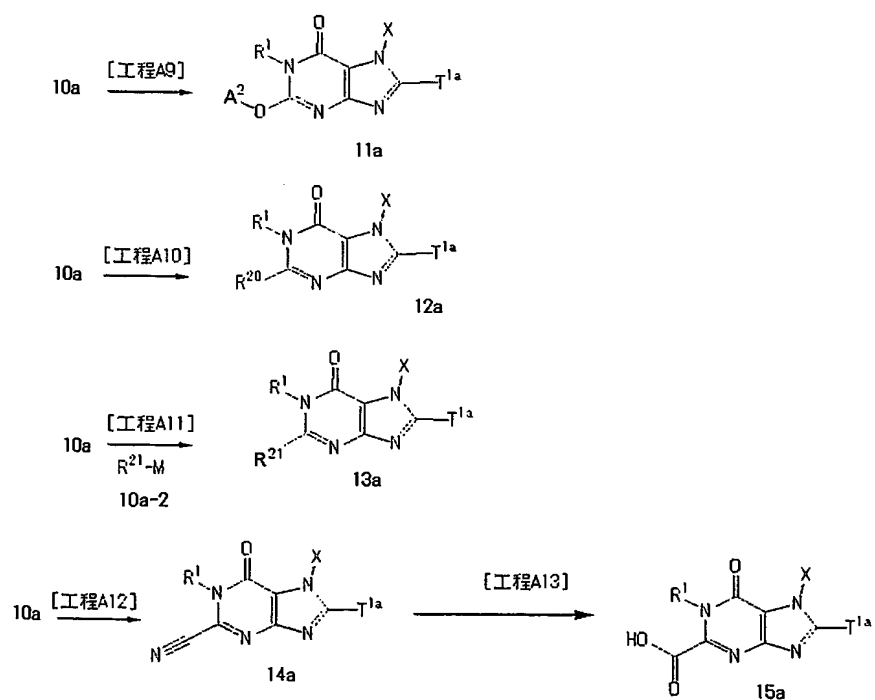
【0044】

製造方法A

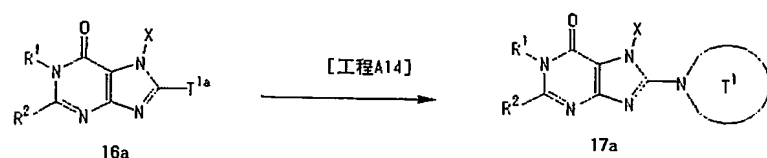
【化10】



【化11】



【化 12】



【0045】

[工程A1]

化合物(1a) [CAS No. 56160-64-6]とアミノ基保護試薬を反応させることにより、化合物(1a)の3位のアミノ基に保護基を導入し、式(2a)の化合物を得る工程である。

アミノ基保護試薬としては、一般的にアミノ基への保護基の導入に用いられる試薬を用いることができるが、具体的には例えば、クロロメチルピバレート等を用いることができる。反応条件は、用いるアミノ基保護試薬に合わせて、その試薬で一般的に用いられている保護基導入の反応条件下で行うことができる。

反応溶媒は、アセトニトリル、N, N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン、1, 4-ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタンなどを用いて反応を行うことができる。反応中、塩基を加えても加えなくても行うことができ、塩基としては例えば、炭酸セシウム、炭酸リチウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、水素化ナトリウム等を用いることができる。反応温度は0℃から150℃で行うことができる。

【0046】

[工程A2]

化合物(2a)と化合物(2a-2)を置換反応させることにより、化合物(2a)の化合物の1位の窒素原子に置換基を導入し、化合物(3a)を得る工程である。

化合物(2a-2)としては、式R¹-U¹(式中、R¹およびU¹は前記定義とそれぞれ同意義を意味する。)で表されるアルキルハライド等の求電子試薬であればかまわないが、好適例としては具体的には、ヨードメタン、ヨードエタン、ヨードプロパン、ベンジルブロミド等のアルキルハライド、アリルブロミド、1-ブロモ-3-メチル-2-ブテン等のアルケニルハライド、またはプロパル

ギルブロミド、1-ブロモ-2-ブチン等のアルキニルハライドなどをあげることができる。

置換反応の条件としては、特に制限される物ではないが、例えばジメチルスルホキシド、N, N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン、ジオキサン、テトラヒドロフラン、トルエン等の溶媒中、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸リチウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、水素化リチウム、水素化ナトリウム、水素化カリウム、ブチルリチウム、メチルリチウム、リチウムビストリメチルシリルアミド、ナトリウムビストリメチルシリルアミド、カリウムビストリメチルシリルアミド等の塩基の存在下、0℃から150℃の温度で、反応を行うことができる。

[工程A3]

化合物(3a)の7位のアミノ基のベンジル基を脱離して化合物(4a)を得る工程である。

反応条件は、N-ベンジル基のベンジル基の脱離反応に一般的に用いられている条件を用いることができる。具体的には例えば、メタノール、エタノール、プロパノール、ジメチルスルホキシド、N, N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン、ジオキサン、テトラヒドロフラン、トルエン等の溶媒中、パラジウム炭素、酸化白金、ラネーニッケル等の金属触媒の存在下、水素雰囲気下、0℃から150℃の温度で、反応を行うことができる。

[工程A4]

化合物(4a)と化合物(4a-2)を置換反応させることにより、化合物(4a)の化合物の7位のアミノ基に置換基を導入し、化合物(5a)を得る工程である。

化合物(4a-2)としては、具体的に例えば、ヨードメタン、ヨードエタン、ヨードプロパン、ベンジルブロミド等のアルキルハライド、アリルブロミド、1-ブロモ-3-メチル-2-ブテン等のアルケニルハライド、またはプロパルギルブロミド、1-ブロモ-2-ブチン等のアルキニルハライドを用いることができる。

置換反応の反応条件としては、特に制限される物ではないが、例えばジメチル

スルホキシド、N, N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン、ジオキサン、テトラヒドロフラン、トルエン等の溶媒中、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸リチウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、水素化リチウム、水素化ナトリウム、水素化カリウム、ブチルリチウム、メチルリチウム、リチウムビストリメチルシリルアミド、ナトリウムビストリメチルシリルアミド、カリウムビストリメチルシリルアミド等の塩基の存在下、0℃から50℃の温度で、反応を行うことができる。

【0047】

導入するXが置換基を有していてもよいC₆-10アリール基または置換基を有していてもよい5~10員ヘテロアリール基の場合、化合物(4a-2)としては、具体的に例えば、アリールボロン酸または、ヘテロアリールボロン酸などを用いて反応を行うことができる。

この場合、ジクロロメタン、クロロフォルム、1, 4-ジオキサン、テトラヒドロフラン、トルエン、ピリジン、N, N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン等の溶媒中、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、N, N-ジメチルアミノピリジン等の塩基および、酢酸銅(II)、トリフルオロ酢酸銅(II)、塩化銅(II)、よう化銅(II)等の銅触媒の存在下、0℃から150℃の温度で、反応を行うことができる。

【0048】

[工程A5]

化合物(5a)にハロゲン化剤を反応させ、化合物(6a)を得る工程である。

ハロゲン化剤としては、具体的には例えば、N-クロロこはく酸イミド、N-ブロモこはく酸イミド、N-ヨードこはく酸イミド等をあげることができる。

ハロゲン化の反応条件としては、特に制限される物ではないが、アセトニトリル、N, N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン、1, 4-ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン等の溶媒中、0℃から150℃の温度で、反応を行うことができる。

【0049】

[工程 A 6]

化合物 (6 a) に化合物 (7 a) を反応させて、化合物 (8 a) を得る工程である。

反応条件としては、特に制限される物ではないが、例えば N, N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン、メタノール、エタノール、1, 4-ジオキサン、トルエン、キシレン等の溶媒中かまたは、無溶媒で、(6 a) および (7 a) を混合し、0℃から 150℃の温度で、反応を行うことができる。

[工程 A 7]

化合物 (8 a) の 3 位のアミノ基の保護基を脱保護により、化合物 (9 a) を得る工程である。反応条件は、脱離させるアミノ基の保護基に合わせて、その保護基で一般的に用いられている脱保護の条件下で反応を行うことができる。

例えば保護基がピバリルオキシメチル基の場合は、メタノール、またはメタノールとテトラヒドロフランの混液中、ナトリウムメトキシド、水素化ナトリウム、ジアザビスクロウンデック-7-エン等の塩基を 0℃から 150℃の温度で作用させて、反応を行うことができる。

また、保護基がトリメチルシリルエトキシメチル基の場合は、アセトニトリル、N, N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン、1, 4-ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン等の溶媒中、テトラブチルアンモニウムフルオリド、セシウムフルオリド等の試薬を 0℃から 150℃の温度で作用させて、反応を行うことができる。

[工程 A 8]

化合物 (9 a) をクロル化して、化合物 (10 a) を得る工程である。

反応条件としては特に制限されるものではないが、オキシ塩化リン等の溶媒を 0℃から 150℃の温度で作用させて反応を行うことができる。

尚、Pro 3 が t-ブトキシカルボニル基のように、オキシ塩化リンを用いる条件で脱保護されてしまう場合、再び、Pro 3 を用いて保護基導入を行う。保護の条件としては特に制限されるものではないが、t-ブトキシカルボニル基の場合は、アセトニトリル、N, N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン、1, 4-ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン等の溶媒中、

水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸リチウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、炭酸水素カリウム、炭酸水素ナトリウム、トリエチルアミン等の塩基の存在下、 t -ブトキシカルボニルアンヒドリド等の試薬を 0°C から 150°C の温度で作用させて得られる。

〔工程 A 9〕

化合物 (10 a) にアルコール (A^2OH) を反応させ、化合物 (11 a) を得る工程である。

反応条件としては特に制限されるものではないが、アセトニトリル、 N 、 N -ジメチルホルムアミド、 N -メチルピロリドン、1, 4-ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン、メタノール、エタノール等の溶媒中、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸リチウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、水素化リチウム、水素化ナトリウム、水素化カリウム、ブチルリチウム、メチルリチウム、リチウムビストリメチルシリルアミド、ナトリウムビストリメチルシリルアミド、カリウムビストリメチルシリルアミド等の塩基の存在下、または非存在下 0°C から 150°C の温度で反応を行うことができる。

【0050】

〔工程 A 10〕

化合物 (10 a) にアミン ($\text{A}^2(\text{R}^{\text{A}})\text{NH}$ など) を反応させ、化合物 (12 a) を得る工程である。

反応条件としては特に制限されるものではないが、アセトニトリル、 N 、 N -ジメチルホルムアミド、 N -メチルピロリドン、1, 4-ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン、メタノール、エタノール等の溶媒中、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸リチウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、水素化リチウム、水素化ナトリウム、水素化カリウム、ブチルリチウム、メチルリチウム、リチウムビストリメチルシリルアミド、ナトリウムビストリメチルシリルアミド、カリウムビストリメチルシリルアミド、トリエチルアミン等の塩基の存在下、 0°C から 150°C の温度で作用させて、反応を行うことができる。

【0051】

[工程A11]

化合物(10a)と化合物(10a-2)を、パラジウム触媒存在下反応させ、化合物(13a)を得る工程である。

アセトニトリル、N, N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン、1, 4-ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン、メタノール、エタノール等の溶媒中、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸リチウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、水素化リチウム、水素化ナトリウム、水素化カリウム、リン酸カリウム、リチウムビストリメチルシリルアミド、ナトリウムビストリメチルシリルアミド、カリウムビストリメチルシリルアミド、トリエチルアミン等の塩基、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム、酢酸パラジウム、ジベンジリデンアセトンパラジウム等のパラジウム触媒、オルトトリルホスフィン、ジフェニルフォスフィノフェロセン等の有機リン系リガンド、ヨウ化銅等の金属塩の存在下、0℃から150℃の温度で作用させて、反応を行うことができる。

【0052】

[工程A12]

化合物(10a)をシアノ化試薬と反応させ、化合物(14a)を得る工程である。

シアノ化試薬としては、具体的には例えばシアン化ナトリウム、シアン化カリウム等を用いることができる。

反応の条件としては特に制限されるものではないが、アセトニトリル、N, N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン、1, 4-ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン、メタノール、エタノール等の溶媒中、0℃から150℃の温度で作用させて、反応を行うことができる。

【0053】

[工程A13]

化合物(14a)のシアノ基を加水分解して、化合物(15a)を得る工程である。反応条件としては、特に制限されるものではないが、N, N-ジメチルホ

ルムアミド、N-メチルピロリドン、1,4-ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン、メタノール、エタノール等の溶媒中、水酸化カリウム、水酸化ナトリウム、水酸化リチウム等の塩基の水溶液を0℃から150℃の温度で作用させて、反応を行うことができる。

【0054】

[工程A14]

化合物(16a)のPro3を脱保護して、化合物(17a)を得る工程である。

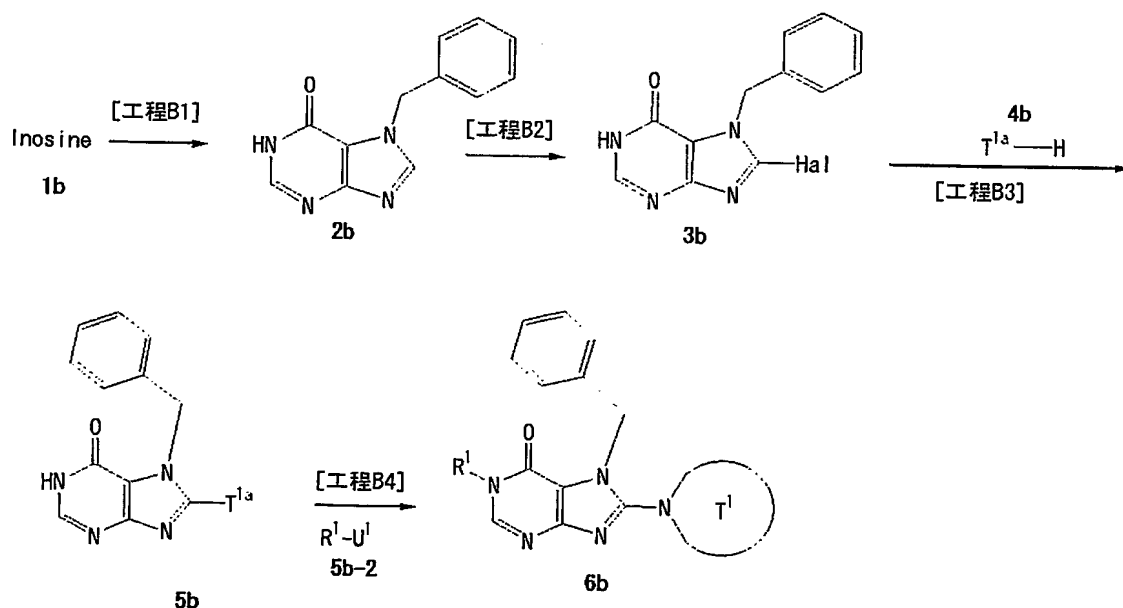
化合物(16a)として、化合物(11a)、(12a)、(13a)、(14a)、(15a)などを用いることができる。

Pro3の脱保護反応の条件については、用いた保護基によって、方法は異なるが、例えばt-ブトキシカルボニル基の場合は、無水塩化水素メタノール溶液、無水塩化水素エタノール溶液、無水塩化水素ジオキサン溶液、トリフルオロ酢酸、ギ酸等を用いて脱保護することができる。

【0055】

製造方法B

【化13】



【0056】

[工程 B 1]

化合物 (1 b) をベンジル化した後に、糖鎖を切断して化合物 (2 b) の化合物を得る工程である。

反応条件としては、特に制限されるものではないが、アセトニトリル、N, N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン、ジメチルスルホキシド、1, 4-ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン、メタノール、エタノール等の溶媒中、ベンジルブロミドを 0℃ から 150℃ の温度で作用させ、濃塩酸を加えて、0℃ から 150℃ の温度で作用させ、糖鎖部分を切断して得られる。

[工程 B 2]

化合物 (2 b) にハロゲン化剤を反応させ、化合物 (3 b) を得る工程である。

ハロゲン化の反応条件としては、製造方法 A の [工程 A 5] の条件と同様に行う。

【0057】

[工程 B 3]

化合物 (3 b) に化合物 (4 b) を反応させ、化合物 (5 b) を得る工程である。

反応条件としては、製造方法 A の [工程 A 6] の条件と同様に行う。

【0058】

[工程 B 4]

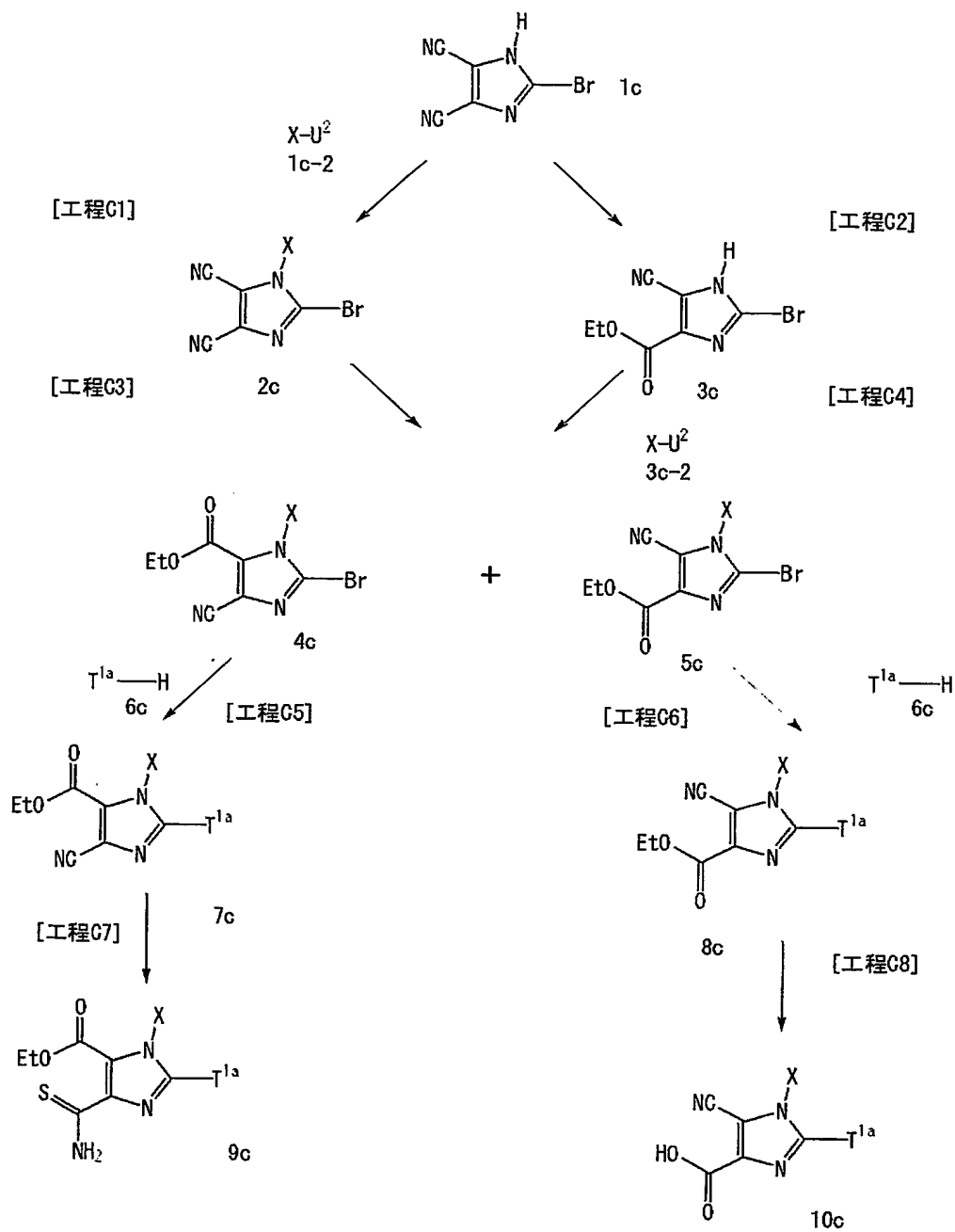
化合物 (5 b) の 1 位をアルキル化した後に P r o 3 を脱保護し、化合物 (6 b) を得る工程である。

アルキル化の反応条件としては、製造方法 A の [工程 A 2] の条件と同様に行う。P r o 3 の脱保護反応の条件については、用いた保護基によって、方法は異なるが、例えば t-ブトキシカルボニル基の場合は、無水塩化水素メタノール溶液、無水塩化水素エタノール溶液、無水塩化水素ジオキサン溶液、トリフルオロ酢酸、ギ酸等を用いて脱保護することができる。

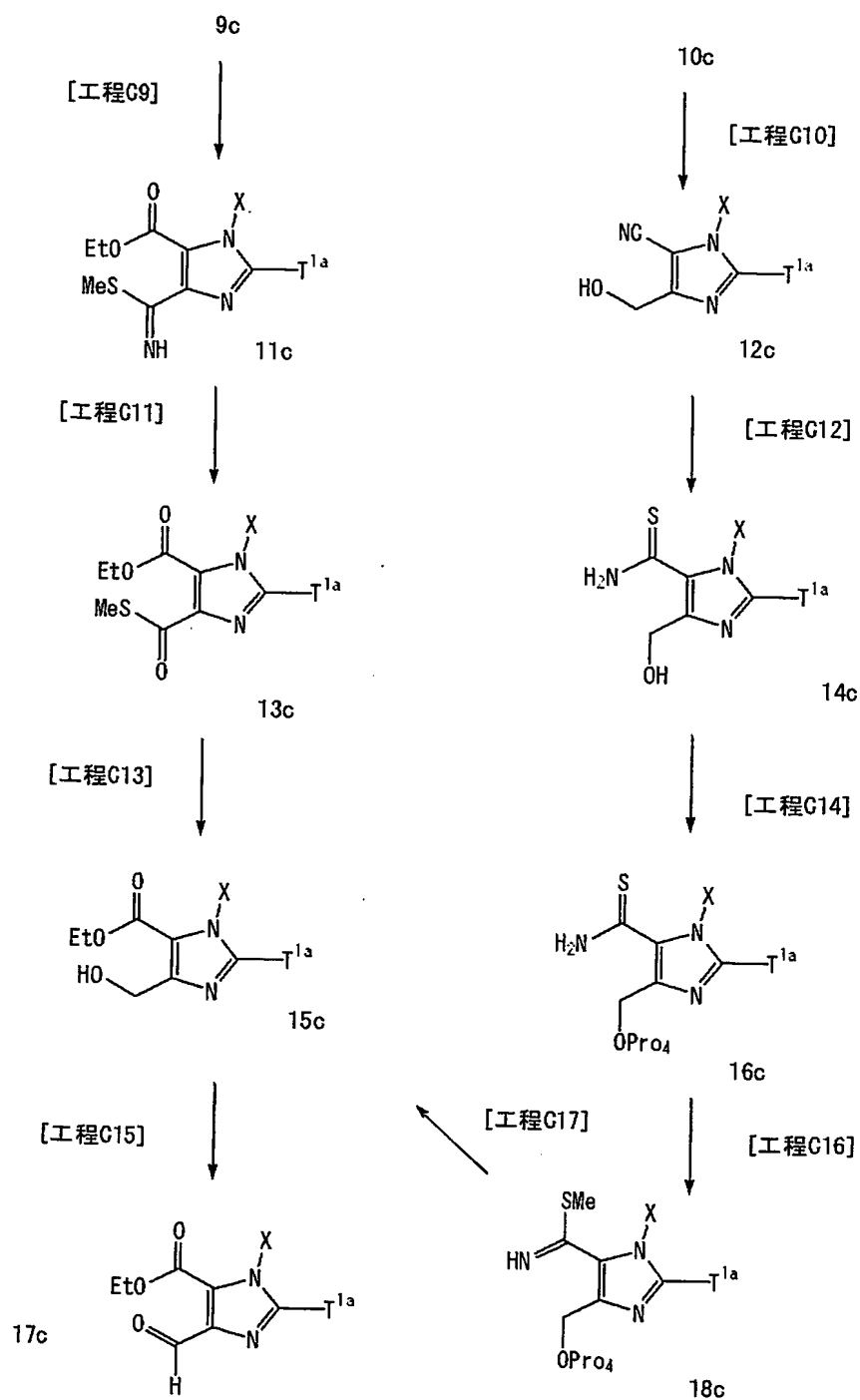
【0059】

製造方法C

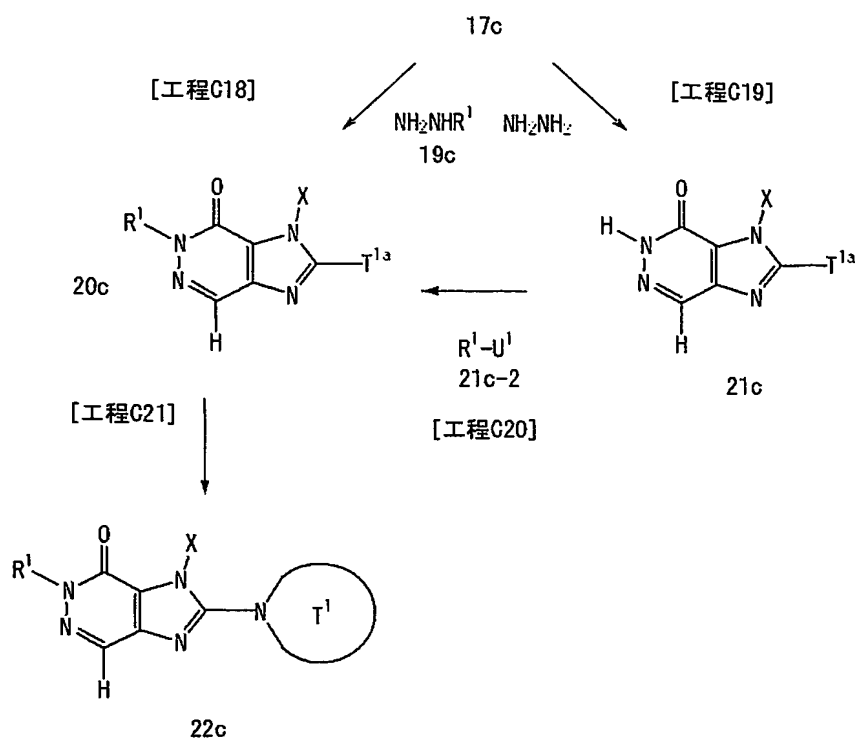
【化14】



【化15】



【化16】



[式中、各記号は、前記定義に同じ基を、Pro4はt-ブチルジメチルシリル基、t-ブチルジフェニルシリル基等の水酸基の保護基を示す。]

【0060】

[工程C1]

化合物(1c)と化合物(1c-2)を置換反応させることにより、化合物(2c)を得る工程である。

化合物(1c-2)としては、具体的に例えば、ヨードメタン、ヨードエタン、ヨードプロパン、ベンジルブロミド等のアルキルハライド、アリルブロミド、1-ブロモ-3-メチル-2-ブテン等のアルケニルハライド、またはプロパルギルブロミド、1-ブロモ-2-ブチン等のアルキニルハライドを用いることができる。

置換反応の反応条件としては、特に制限される物ではないが、製造方法Aの工程A4、式(5a)に準ずる。

【0061】

[工程C2]

化合物 (1 c) にエタノールを作用させ、化合物 (3 c) を得る工程である。反応条件としては、特に制限される物ではないが、エタノール中、硫酸、塩酸等の酸の存在下、加熱還流することが好ましい。

【0062】

[工程 C 3]

化合物 (2 c) にエタノールを反応させ、化合物 (4 c) および (5 c) を得ることである。

反応条件としては、特に制限される物ではないが、製造方法 C の工程 C 2、式 (3 c) に準ずる。

【0063】

[工程 C 4]

化合物 (3 c) と化合物 (3 c-2) を置換反応させることにより、化合物 (4 c) および (5 c) を得る工程である。

化合物 (1 c-2) としては、具体的に例えば、ヨードメタン、ヨードエタン、ヨードプロパン、ベンジルブロミド等のアルキルハライド、アリルブロミド、1-ブロモ-3-メチル-2-ブテン等のアルケニルハライド、またはプロパルギルブロミド、1-ブロモ-2-ブチン等のアルキニルハライドを用いることができる。

置換反応の反応条件としては、特に制限される物ではないが、製造方法 A の工程 A 4、式 (5 a) に準ずる。

【0064】

[工程 C 5]

化合物 (4 c) に化合物 (6 c) を反応させ、化合物 (7 c) を得る工程である。

反応条件としては、特に制限される物ではないが、例えば N, N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン、メタノール、エタノール、1, 4-ジオキサン、トルエン、キシレン等の溶媒中かまたは、無溶媒で、(4 c) および (6 c) を混合し、0℃から 200℃の温度で、反応を行うことができる。

【0065】

[工程 C 6]

化合物 (5 c) に化合物 (6 c) を反応させ、化合物 (8 c) を得る工程である。

反応条件としては、特に制限される物ではないが、製造方法 C の工程 C 5、式 (7 c) に準ずる。

【0066】

[工程 C 7]

化合物 (7 c) のチオアミド化により、化合物 (9 c) を得る工程である。

反応条件としては、特に制限される物ではないが、メタノール、エタノール、N, N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン、1, 4-ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン等の溶媒中、硫化アンモニウム、硫化ナトリウム、またはトリエチルアミン、N, N-ジイソプロピルエチルアミン等の塩基の存在下、硫化水素等を、0℃から150℃の温度で、作用させることができる。

【0067】

[工程 C 8]

化合物 (8 c) の加水分解反応により、化合物 (10 c) を得る工程である。

加水分解反応の反応条件として、特に制限される物ではないが、メタノール、エタノール、テトラヒドロフラン、水等の溶媒中、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等を、0℃から100℃の温度で、作用させ、反応を行うことができる。

【0068】

[工程 C 9]

化合物 (9 c) のメチル化により、化合物 (11 c) を得る工程である。

メチル化反応の反応条件として、特に制限される物ではないが、ジクロロメタン等のハロゲン系溶媒中、テトラフルオロホウ酸トリメチルオキシニウムを、0℃から50℃の温度で作用させるか、またはアセトン、N, N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン、1, 4-ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン等の溶媒中、炭酸カリウム、トリエチルアミン、N, N-ジイソ

プロピルエチルアミン等の塩基の存在下、硫酸メチル、ヨウ化メチル、亜リン酸トリメチル等のメチル化剤を、0℃から100℃の温度で作用させ、反応を行うことができる。

【0069】

[工程C10]

化合物(10c)を還元することにより、化合物(12c)を得る工程である。

還元反応の反応条件としては、特に制限される物ではないが、1,4-ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン等の溶媒中、ボラン-テトラヒドロフラン錯体、ボランメチルスルフィド錯体等のボラン誘導体を、-78℃から35℃の温度で作用させるか、または1,4-ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン等の溶媒中、-78℃から20℃の温度で、クロロギ酸イソブチル等の活性化剤を作用させた後、水素化ほう素ナトリウム等の還元剤を、-78℃から35℃の温度で作用させ、反応を行うことができる。

【0070】

[工程C11]

化合物(11c)を加水分解することにより、化合物(13c)を得る工程である。

加水分解反応の条件としては、特に制限される物ではないが、エタノールと水の混合溶媒中、硫酸、塩酸、p-トルエンスルホン酸等の酸の存在下、0℃から80℃の温度で、反応を行うことができる。

こうした反応条件がN-Pro3の脱保護を伴う場合、アミノ基を保護反応により再保護する。特に制限される物ではないが、例えば、具体例として、Pro3がt-ブトキシカルボニル基を示す場合、ジクロロメタン、クロロホルム、N,N-ジメチルホルアミド、テトラヒドロフラン等の溶媒中、ピリジン、4-アミノピリジン、トリエチルアミン、N,N-ジイソプロピルエチルアミン等の塩基の存在下、0℃から80℃の温度で、二炭酸-t-ブチル等の試薬を用いて反応を行うことができる。

【0071】

[工程 C 1 2]

化合物 (1 2 c) のチオアミド化により、化合物 (1 4 c) を得る工程である。

反応条件としては、特に制限される物ではないが、製造方法 C の工程 C 7、式 (9 c) に準ずる。

【0072】

[工程 C 1 3]

化合物 (1 3 c) を還元することにより、化合物 (1 5 c) を得る工程である。

還元反応の反応条件としては、特に制限される物ではないが、ベンゼン、エタノール、2-プロパノール、アセトン等の溶媒中、ラネーニッケルの存在下、0℃から50℃の温度で、水素を作用させるか、またはメタノール、エタノール、2-メチル-2-プロパノールの溶媒、もしくは水-テトラヒドロフランの混合溶媒中、0℃から50℃の温度で、水素化ほう素ナトリウム等の還元剤を作用させるか、または、メタノール、エタノール、2-メチル-2-プロパノール等の溶媒中、0℃から50℃の温度で、酢酸水銀等の水銀塩の存在下、水素化ほう素ナトリウム等の還元剤を作用させることにより、反応を行うことができる。

【0073】

[工程 C 1 4]

化合物 (1 4 c) を保護することにより、化合物 (1 6 c) を得る工程である。

保護反応の反応条件としては、特に制限される物ではないが、ジクロロメタン、N, N-ジメチルホルムアミド、1, 4-ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン等の溶媒中、イミダゾール、ピリジン、4-ジメチルアミノピリジン、トリエチルアミン、N, N-ジイソプロピルエチルアミン等の塩基の存在下、0℃から80℃の温度で、t-ブチルジメチルクロロシラン、t-ブチルクロロジフェニルシラン等のシリル化剤を用いて、反応を行うことができる。

【0074】

[工程 C 1 5]

化合物 (15 c) を酸化することにより、化合物 (17 c) を得る工程である。

酸化反応の反応条件としては、特に制限される物ではないが、ジクロロメタン、クロロホルム等の溶媒中、二酸化マンガ、クロロクロム酸ピリジニウム、二クロム酸ピリジニウム等の酸化剤を、20℃から80℃の温度で、作用させるか、または、ジクロロメタン、クロロホルム、テトラヒドロフラン等の溶媒中、-78℃から-40℃の温度でジメチルスルホキシドおよびオキサリルクロリドからできた試薬を作用させた後、トリエチルアミン、N, N-ジイソプロピルエチルアミン等の塩基を作用させ、反応を行うことができる。

【0075】

[工程 C16]

化合物 (16 c) のメチル化により、化合物 (18 c) を得る工程である。

メチル化反応の反応条件として、特に制限される物ではないが、製造方法 C の工程 C9、式 (11 c) に準ずる。

【0076】

[工程 C17]

化合物 (18 c) を加水分解することにより、化合物 (15 c) を得る工程である。

加水分解反応の条件としては、特に制限される物ではないが、エタノールと水の混合溶媒中、硫酸、塩酸、p-トルエンスルホン酸などの酸の存在下、50℃から100℃の温度で、反応を行うことができる。

こうした反応条件がN-Pro3の脱保護を伴う場合、アミノ基を保護反応により再保護する。特に制限される物ではないが、例えば、具体例として、Pro3がt-ブトキシカルボニル基を示す場合、ジクロロメタン、クロロホルム、N, N-ジメチルホルアミド、テトラヒドロフラン等の溶媒中、ピリジン、4-アミノピリジン、トリエチルアミン、N, N-ジイソプロピルエチルアミン等の塩基の存在下、0℃から80℃の温度で、二炭酸-t-ブチル等の試薬を用いて反応を行うことができる。

【0077】

[工程 C 18]

化合物 (17c) に化合物 (19c) を反応させ、化合物 (20c) を得る工程である。

反応条件としては、特に制限される物ではないが、メタノール、エタノール、1-メチル-2-ピロリドン、1,4-ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン等の溶媒中かまたは、無溶媒で、(17c) および (19c) を混合し、20℃から150℃の温度で、反応を行うことができる。

【0078】

[工程 C 19]

化合物 (17c) にヒドラジンを反応させ、化合物 (21c) を得る工程である。

反応条件としては、特に制限される物ではないが、製造方法 C の工程 C 18, 式 (20c) に準ずる。

【0079】

[工程 C 20]

化合物 (21c) と化合物 (21c-2) を置換反応させることにより、化合物 (20c) を得る工程である。

化合物 (21-c) としては、式 R^1-U^1 (式中、 R^1 および U^1 は前記定義とそれぞれ同意義を有する) で表されるアルキルハライド等の求電子試薬であればかまわないが、好適例としては具体的には、ヨードメタン、ヨードエタン、ヨードプロパン、ベンジルブロミド、2-クロロアセトフェノン、(2-ブロモエチル) ベンゼン等のアルキルハライド、アリルブロミド、1-ブロモ-3-メチル-2-ブテン等のアルケニルハライド、またはプロパルギルブロミド、1-ブロモ-2-ブチン等のアルキニルハライドなどをあげることができる。

置換反応の条件としては、特に制限される物ではないが、製造方法 A の工程 A 2, 式 (3a) に準ずる。

【0080】

[工程 C 21]

化合物 (20c) の Pro 3 を脱保護して、化合物 (22c) を得る工程であ

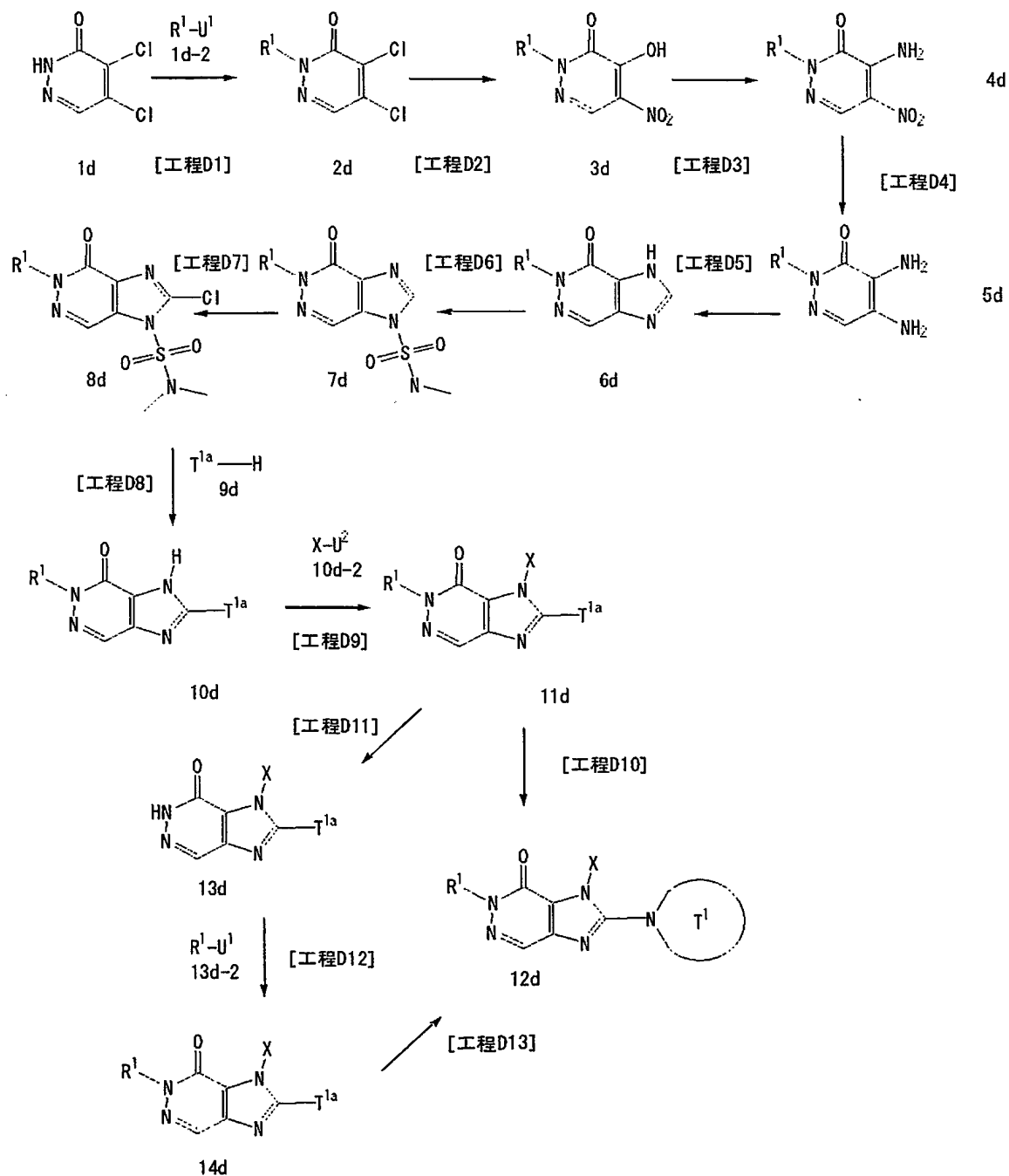
る。

脱保護反応の反応条件としては、特に制限される物ではないが、製造方法Aの工程A14、式(17a)に準ずる。

【0081】

製造方法D

【化17】



【0082】

[工程D1]

化合物(1d)と化合物(1d-2)を置換反応させることにより、化合物(2d)を得る工程である。

化合物(1d-2)としては、具体的に例えば、ヨードメタン、ヨードエタン、ヨードプロパン、ベンジルブロミド、2-ブロモアセトフェノン、クロロメチルベンジルエーテル、ブロモアセトニトリル等のアルキルハライド、アリルブロミド、1-ブロモ-3-メチル-2-ブテン等のアルケニルハライド、またはプロパルギルブロミド、1-ブロモ-2-ブチン等のアルキニルハライドを用いることができる。

置換反応の反応条件としては、特に制限される物ではないが、N,N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン、テトラヒドロフラン、1,2-ジメトキシエタン、1,4-ジオキサン、ジクロロメタン、等の溶媒中、1,8-ジアザビシクロ[5,4,0]ウンデセン、トリエチルアミン、N,N-ジイソプロピルエチルアミン、水素化ナトリウム等の塩基の存在下、0℃から150℃の温度で、反応を行うことができる。

【0083】

[工程D2]

化合物(2d)に亜硝酸塩を作用させることにより、化合物(3d)を得る工程である。

反応条件としては、特に制限される物ではないが、N,N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン、テトラヒドロフラン、1,2-ジメトキシエタン、1,4-ジオキサン等の溶媒と水との混合溶媒中、亜硝酸ナトリウム、亜硝酸カリウム等の亜硝酸塩を、20℃から100℃の温度で、用いて反応を行うことができる。

【0084】

[工程D3]

化合物(3d)とアンモニアを反応させることにより、化合物(4d)を得る工程である。

反応条件としては、特に制限される物ではないが、メタノール、エタノール、1, 4-ジオキサン等の溶媒中、20℃から200℃の温度で、反応を行うことができる。

【0085】

[工程D4]

化合物(4d)を還元することにより、化合物(5d)を得る工程である。

反応条件としては、特に制限される物ではないが、メタノール、エタノール、N, N-ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、1, 2-ジメトキシエタン、1, 4-ジオキサン、水等の溶媒中、またはこれらの混合溶媒中、パラジウム炭素、酸化白金、ラネーニッケル等の金属触媒の存在下、水素雰囲気下、0℃から150℃の温度で、反応を行うことができる。

【0086】

[工程D5]

化合物(5d)にオルトギ酸エステルを作用させることにより、化合物(6d)を得る工程である。

反応条件としては、特に制限される物ではないが、無水酢酸等のカルボン酸無水物の存在下、20℃から200℃の温度で、オルトギ酸メチル。オルトギ酸エチルを作用させ、反応を行うことができる。

【0087】

[工程D6]

化合物(6d)にN, N-ジメチルスルファモイルクロライドを反応させることにより、化合物(7d)を得る工程である。

反応条件としては、特に制限される物ではないが、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭酸、トルエン、N, N-ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン等の溶媒中、ピリジン、4-ジメチルアミノピリジン、1, 8-ジアザビシクロ[5, 4, 0]ウンデセン、トリエチルアミン、N, N-ジイソプロピルエチルアミン等の塩基の存在下、20℃から200℃の温度で、反応を行うことができる。

【0088】

[工程D7]

化合物(7d)のクロル化により、化合物(8d)を得る工程である。

反応条件としては、特に制限される物ではないが、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、1,2-ジメトキシエタン、1,4-ジオキサン等の溶媒中、-100℃から20℃の温度で、n-ブチルリチウム、t-ブチルリチウム、リチウムジイソプロピルアミド、リチウムビス(トリメチルシリル)アミド等の塩基を作用させた後、ヘキサクロロエタン、N-クロロコハク酸イミド等を作用させて、反応を行うことができる。

【0089】

[工程D8]

化合物(8d)に化合物(9d)を反応させ、化合物(10d)を得る工程である。

反応条件としては、特に制限される物ではないが、例えばN,N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン、メタノール、エタノール、1,4-ジオキサン、トルエン、キシレン等の溶媒中かまたは、無溶媒で、(8d)および(9d)を混合し、0℃から200℃の温度で、反応を行うことができる。

【0090】

[工程D9]

化合物(10d)と化合物(10d-2)を置換反応させることにより、化合物(11d)を得る工程である。

化合物(10d-2)としては、具体的に例えば、ヨードメタン、ヨードエタン、ヨードプロパン、ベンジルブロミド等のアルキルハライド、アリルブロミド、1-ブロモ-3-メチル-2-ブテン等のアルケニルハライド、またはプロパルギルブロミド、1-ブロモ-2-ブチン等のアルキニルハライドを用いることができる。

置換反応の反応条件としては、特に制限される物ではないが、製造方法Aの[工程A4]、式(5a)に準ずる。

【0091】

[工程D10]

化合物 (11d) の Pro3 を脱保護して、化合物 (12d) を得る工程である。

脱保護反応の反応条件としては、特に制限される物ではないが、製造方法 A の [工程 A14]、式 (17a) に準ずる。

【0092】

[工程 D11]

化合物 (11d) の 5 位置換の脱アルキル化反応により、化合物 (13d) を得る工程である。

脱アルキル化反応の反応条件としては、特に制限される物ではないが、例えば、R¹ がベンジルオキシメチルの場合、ジクロロメタン等の溶媒中、三臭化ほう素、三塩化ほう素等を、-100℃から 20℃の温度で、作用させて、反応を行うことができる。

こうした反応条件が N-Pro3 の脱保護を伴う場合、アミノ基を保護反応により再保護する。特に制限される物ではないが、例えば、具体例として、Pro3 が t-ブトキシカルボニル基を示す場合、ジクロロメタン、クロロホルム、N、N-ジメチルホルアミド、テトラヒドロフラン等の溶媒中、ピリジン、4-アミノピリジン、トリエチルアミン、N、N-ジイソプロピルエチルアミン等の塩基の存在下、0℃から 80℃の温度で、二炭酸-t-ブチル等の試薬を用いて反応を行うことができる。

【0093】

[工程 D12]

化合物 (13d) と化合物 (13d-2) を置換反応させることにより、化合物 (14d) を得る工程である。

化合物 (13d-2) としては、具体的に例えば、ヨードメタン、ヨードエタン、ヨードプロパン、ベンジルブロミド、2-ブロモアセトフェノン、クロロメチルベンジルエーテル、ブロモアセトニトリル等のアルキルハライド、アリルブロミド、1-ブロモ-3-メチル-2-ブテン等のアルケニルハライド、またはプロパルギルブロミド、1-ブロモ-2-ブチン等のアルキニルハライドを用いることができる。

置換反応の反応条件としては、特に制限される物ではないが、製造方法Dの[工程D1]、式(2d)に準ずる。

【0094】

[工程D13]

化合物(14d)のPro3を脱保護して、化合物(12d)を得る工程である。

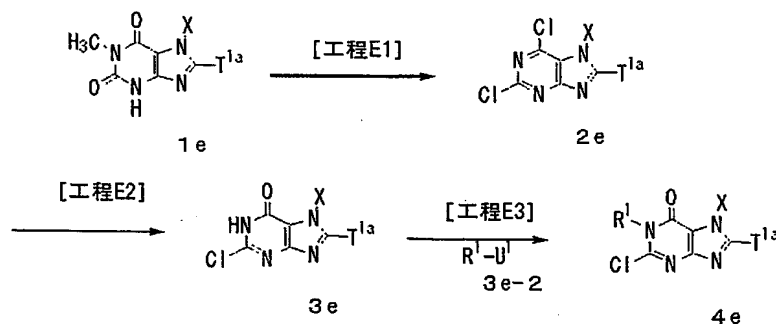
脱保護反応の反応条件としては、特に制限される物ではないが、製造方法Aの[工程A14]、式(17a)に準ずる。

【0095】

製造方法E

製造方法Aの(10a)製造の別法である。

【化18】



【0096】

[工程E1]

化合物(1e)をクロル化して、化合物(2e)を得る工程である。

反応条件としては特に制限されるものではないが、オキシ塩化リン等の溶媒を0℃から150℃の温度で作用させて反応を行うことができる。

尚、Pro3がt-ブトキシカルボニル基のように、オキシ塩化リンを用いる条件で脱保護されてしまう場合、再び、Pro3を用いて保護基導入を行う。保護の条件としては特に制限されるものではないが、t-ブトキシカルボニル基の場合は、アセトニトリル、N,N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン、1,4-ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン等の溶媒中、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸リチウム、炭酸ナト

リウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、炭酸水素カリウム、炭酸水素ナトリウム、トリエチルアミン等の塩基の存在下、 α -ブトキシカルボニルアンヒドリド等の試薬を 0℃から 150℃の温度で作用させて得られる。

【0097】

[工程 E2]

化合物 (2e) を部分加水分解して化合物 (2e) を得る工程である。

酢酸ナトリウム、炭酸カリウム、水酸化ナトリウムなどの塩基を用い、ジメチルスルホキシド、N-メチルピロリドン、テトラヒドロフランまたは水などの溶媒あるいはこれらの混合溶媒中、0℃から 100℃で反応を行うことができる。

【0098】

[工程 E3]

化合物 (3e) と化合物 (3e-2) を置換反応させることにより、化合物 (3e) の化合物の 1 位の窒素原子に置換基を導入し、化合物 (4e) を得る工程である。

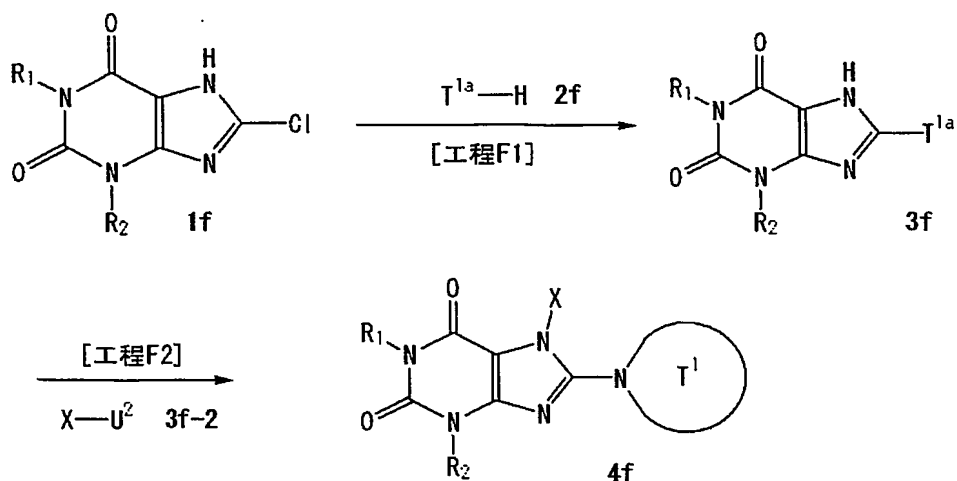
化合物 (3e-2) としては、式 R^1-U^1 (式中、 R^1 および U^1 は前記定義とそれぞれ同意義を意味する。) で表されるアルキルハライド等の求電子試薬であればかまわないが、好適例としては具体的には、ヨードメタン、ヨードエタン、ヨードプロパン、ベンジルブロミド等のアルキルハライド、アリルブロミド、1-ブロモ-3-メチル-2-ブテン等のアルケニルハライド、またはプロパルギルブロミド、1-ブロモ-2-ブチン等のアルキニルハライドなどをあげることができる。

置換反応の条件としては、特に制限される物ではないが、例えばジメチルスルホキシド、N, N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン、ジオキサン、テトラヒドロフラン、トルエン等の溶媒中、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸リチウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、水素化リチウム、水素化ナトリウム、水素化カリウム、ブチルリチウム、メチルリチウム、リチウムビストリメチルシリルアミド、ナトリウムビストリメチルシリルアミド、カリウムビストリメチルシリルアミド等の塩基の存在下、0℃から 150℃の温度で、反応を行うことができる。

【0099】

製造方法F

【化19】



【0100】

[工程F1]

化合物（1f）に化合物（2f）を反応させ、化合物（3f）を得る工程である。

反応条件としては、製造方法Aの[工程A6]の条件と同様に行う。

【0101】

[工程F2]

化合物（3f）と化合物（3f-2）を置換反応させることにより、化合物（3f）の7位のアミノ基に置換基を導入した後にPro3を脱保護し、化合物（4f）を得る工程である。

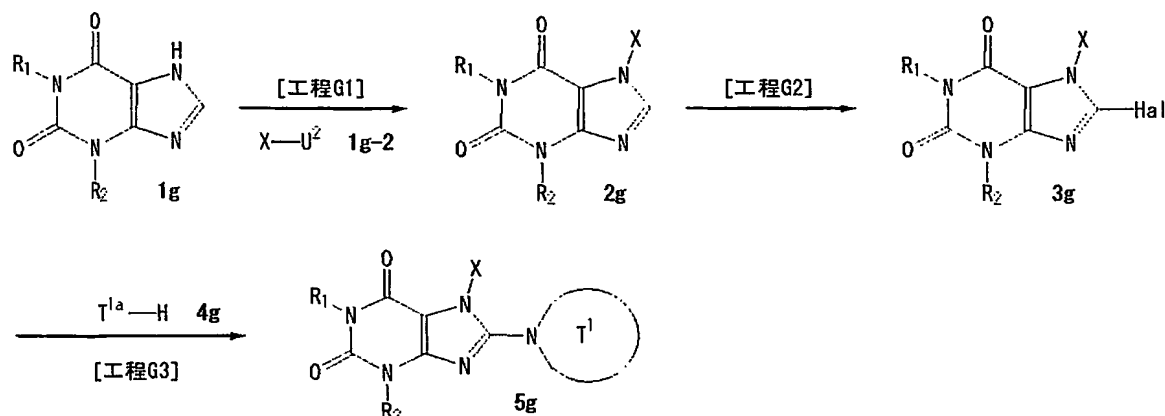
置換反応の反応条件としては、製造方法Aの[工程A4]の条件と同様に行う。

Pro3の脱保護反応の条件については、製造方法Aの[工程A14]の条件と同様に行う。

【0102】

製造方法G

【化20】



【0103】

[工程G1]

化合物 (1 g) と化合物 (1 g-2) を置換反応させることにより、化合物 (1 g) の7位のアミノ基に置換基を導入し、化合物 (2 g) を得る工程である。

置換反応の反応条件としては、製造方法Aの [工程A4] の条件と同様に行う。

。

【0104】

[工程G2]

化合物 (2 g) にハロゲン化剤を反応させ、化合物 (3 g) を得る工程である。

。

ハロゲン化の反応条件としては、製造方法Aの [工程A5] の条件と同様に行う。

【0105】

[工程G3]

化合物 (3 g) に化合物 (4 g) を反応させた後にPro3を脱保護し、化合物 (5 g) を得る工程である。

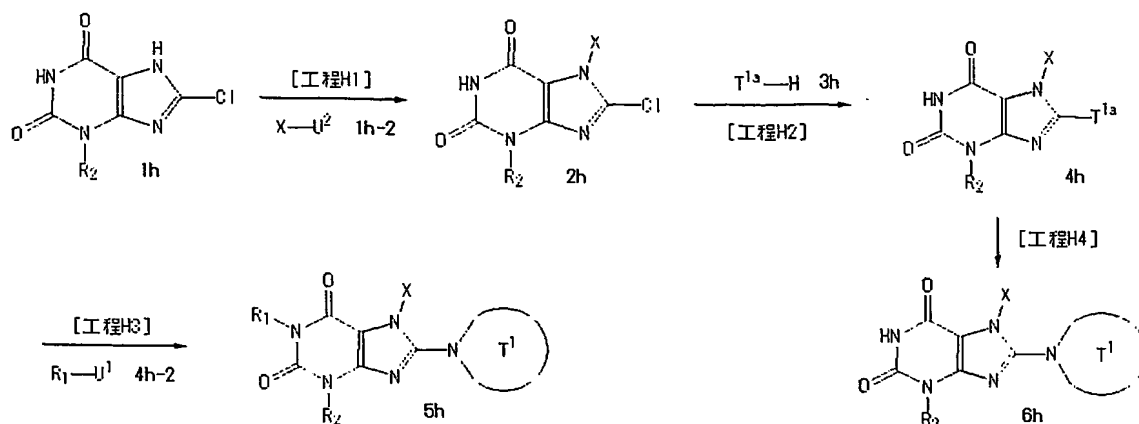
カップリングの反応条件としては、製造方法Aの [工程A6] の条件と同様に行う。

Pro3の脱保護反応の条件については、製造方法Aの [工程A14] の条件と同様に行う。

【0106】

製造方法H

【化 2 1】



【0107】

[工程H1]

化合物（1h）と化合物（1h-2）を置換反応させることにより、化合物（1h）の7位のアミノ基に置換基を導入し、化合物（2h）を得る工程である。

置換反応の反応条件としては、製造方法Aの[工程A4]の条件と同様に行う。

。

【0108】

[工程H2]

化合物（2h）に化合物（3h）を反応させ、化合物（4h）を得る工程である。

反応条件としては、製造方法Aの[工程A6]の条件と同様に行う。

【0109】

[工程H3]

化合物（4h）の1位をアルキル化した後にPro3を脱保護し、化合物（5h）を得る工程である。

アルキル化の反応条件としては、製造方法Aの[工程A2]の条件と同様に行う。

Pro3の脱保護反応の条件については、製造方法Aの[工程A14]の条件と同様に行う。

【0110】

【工程 H 4】

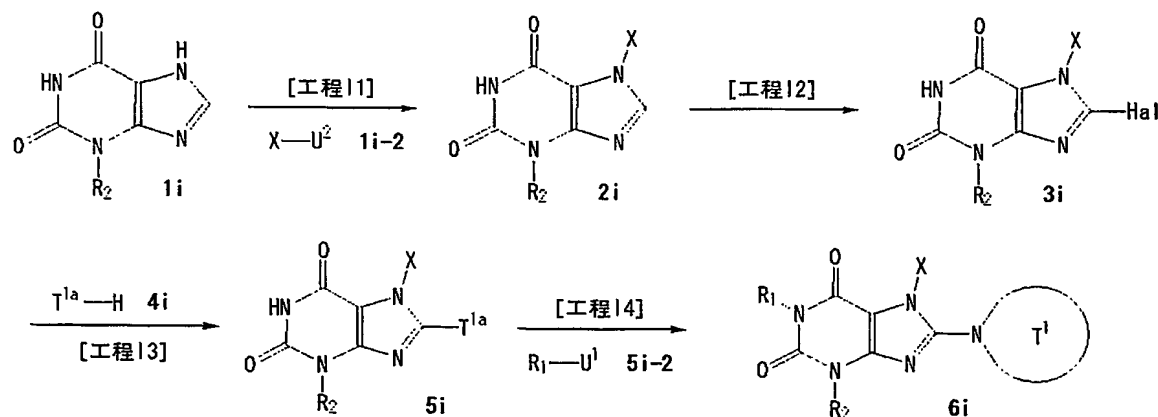
化合物 (4 h) の Pro 3 を脱保護し、化合物 (6 h) を得る工程である。

Pro 3 の脱保護反応の条件については、製造方法 A の【工程 A 1 4】の条件と同様に行う。

【0111】

製造方法 I

【化 2 2】



【0112】

【工程 I 1】

化合物 (1 i) と化合物 (1 i - 2) を置換反応させることにより、化合物 (1 i) の 7 位のアミノ基に置換基を導入し、化合物 (2 i) を得る工程である。

置換反応の反応条件としては、製造方法 A の【工程 A 4】の条件と同様に行う。

【0113】

【工程 I 2】

化合物 (2 i) にハロゲン化剤を反応させ、化合物 (3 i) を得る工程である。

ハロゲン化の反応条件としては、製造方法 A の【工程 A 5】の条件と同様に行う。

【0114】

【工程 I 3】

化合物 (3 i) に化合物 (4 i) を反応させ、化合物 (5 i) を得る工程であ

る。

反応条件としては、製造方法Aの[工程A6]の条件と同様に行う。

【0115】

[工程I4]

化合物(5i)の1位をアルキル化した後にPro3を脱保護し、化合物(6i)を得る工程である。

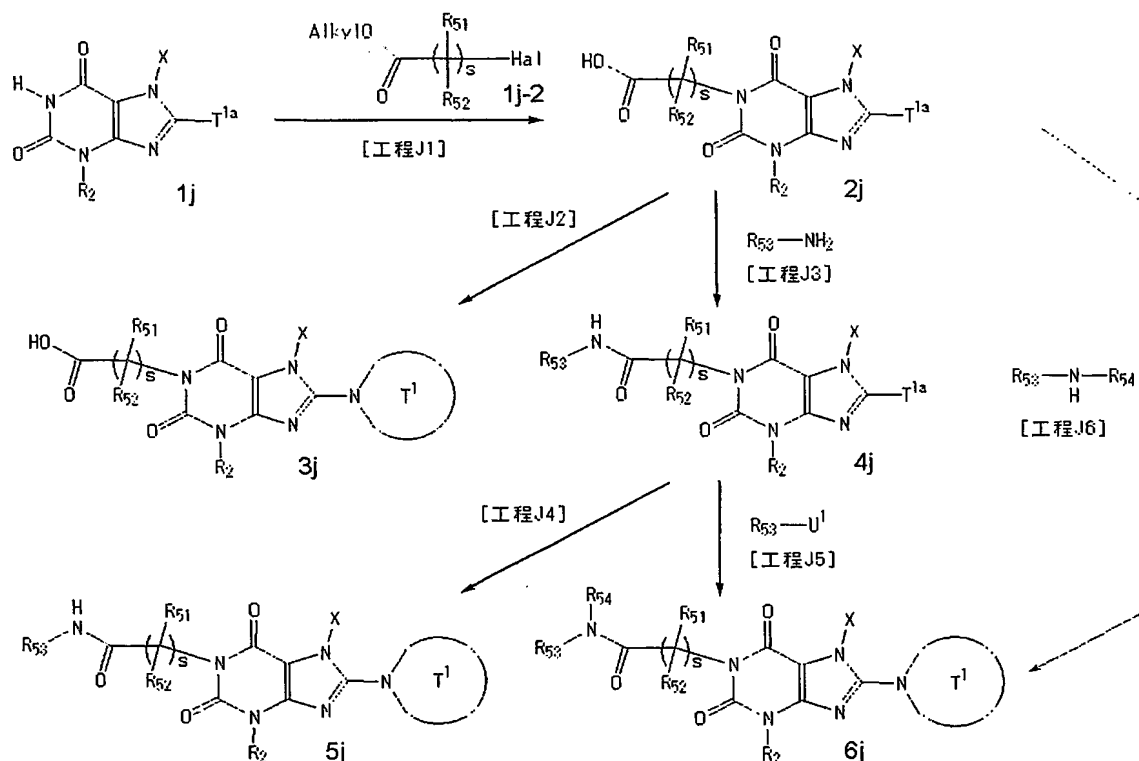
アルキル化の反応条件としては、製造方法Aの[工程A2]の条件と同様に行う。

Pro3の脱保護反応の条件については、製造方法Aの[工程A14]の条件と同様に行う。

【0116】

製造方法J

【化23】



[式中、各記号は、前記定義に同じ基を、Alkylは C_{1-6} アルキル基を示す。]

【0117】

[工程 J 1]

化合物 (1 j) の 1 位をアルキル化した後、加水分解して化合物 (2 j) を得る工程である。

アルキル化の反応条件としては、特に制限される物ではないが、例えばジメチルスルフォキシド、N,N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン、ジオキサン、テトラヒドロフラン、トルエン等の溶媒中、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸リチウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、水素化リチウム、水素化ナトリウム、水素化カリウム、ブチルリチウム、メチルリチウム、リチウムビストリメチルシリルアミド、ナトリウムビストリメチルシリルアミド、カリウムビストリメチルシリルアミド等の塩基の存在下、ブromo酢酸メチル、ブromo酢酸エチル等の式 (1 j - 2) で示される化合物を、0℃から150℃の温度で、反応させて得ることができる。

加水分解の反応条件としては、特に制限される物ではないが、例えばメタノール、エタノール、プロパノール、ジメチルスルフォキシド、N,N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン、ジオキサン、テトラヒドロフラン等の溶媒中、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムの水溶液等を、0℃から150℃の温度で反応させて得ることができる。

【0118】

[工程 J 2]

化合物 (2 j) の Pro 3 を脱保護し、化合物 (3 i) を得る工程である。

Pro 3 の脱保護反応の条件については、製造方法 A の [工程 A 14] の条件と同様に行う。

【0119】

[工程 J 3]

化合物 (2 j) をアミド化して、化合物 (4 j) を得る工程である。

アミド化の反応条件としては、特に制限されるものではないが、アセトニトリル、N,N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン、1,4-ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン等の溶媒中、トリエチルアミン、N,N-ジイソプロピルエチルアミン等の有機塩基の存在下、エチルクロロホルメート、イソブチ

ルクロロホルメート等のアシル化剤を反応させた後、対応するアミンを0℃から150℃の温度で作用させて得られる。

【0120】

[工程 J 4]

化合物 (4 j) の P r o 3 を脱保護し、化合物 (5 j) を得る工程である。

P r o 3 の脱保護反応の条件については、製造方法 A の [工程 A 1 4] の条件と同様に行う。

【0121】

[工程 J 5]

化合物 (5 j) をアルキル化した後に P r o 3 を脱保護し、化合物 (6 j) を得る工程である。

アルキル化の反応条件としては、製造方法 A の [工程 A 2] の条件と同様に行う。

P r o 3 の脱保護反応の条件については、製造方法 A の [工程 A 1 4] の条件と同様に行う。

【0122】

[工程 J 6]

化合物 (2 j) をアミド化した後に P r o 3 を脱保護し、化合物 (6 j) を得る工程である。

アミド化の反応条件としては、特に制限されるものではないが、例えばジメチルスルホキシド、N,N-ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン等の溶媒中で縮合剤、例えば1,1'-カルボニルジイミダゾール、シアノホスホン酸ジエチル等で処理することにより行うことができる。また必要なら有機塩基、例えばトリエチルアミン等を添加しても良い。反応温度としては氷冷-室温で行うことができる。

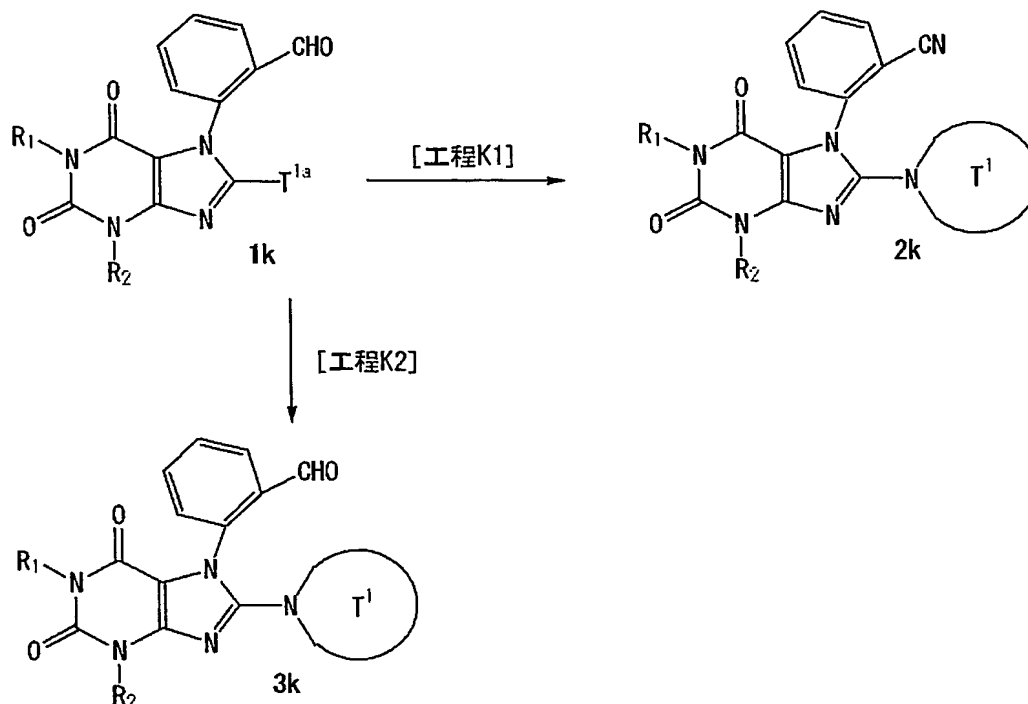
。

P r o 3 の脱保護反応の条件については、製造方法 A の [工程 A 1 4] の条件と同様に行う。

【0123】

製造方法 K

【化 2 4】



【0124】

[工程 K 1]

化合物 (1 k) をヒドロキシイミノ化し、生成したヒドロキシル基をスルフォニル化して脱離させた後に P r o 3 を脱保護し、化合物 (2 k) を得る工程である。

ヒドロキシイミノ化の反応条件としては、特に制限される物ではないが、例えば水、メタノール、エタノール、プロパノール、ジメチルスルフォキシド、N,N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン、ジオキサン、テトラヒドロフラン、トルエン等の溶媒中、酢酸カリウム、酢酸ナトリウム等の塩基の存在下、ヒドロキシルアミン塩酸塩を作用させて得られる。

スルフォニル化の反応条件としては、特に制限される物ではないが、例えばジクロロメタン、クロロホルム、ジオキサン、テトラヒドロフラン、トルエン、ピリジン等の溶媒中、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、N,N-ジメチルアミノピリジン等の塩基の存在下、メタンスルフォニルクロリド、トシルクロリド、4-ニトロベンゼンスルフォニルクロリド等を、0℃から150℃の温度で、反応させて得ることができる。

P r o 3 の脱保護反応の条件については、製造方法 A の [工程 A 1 4] の条件と同様に行う。

[工程 K 2]

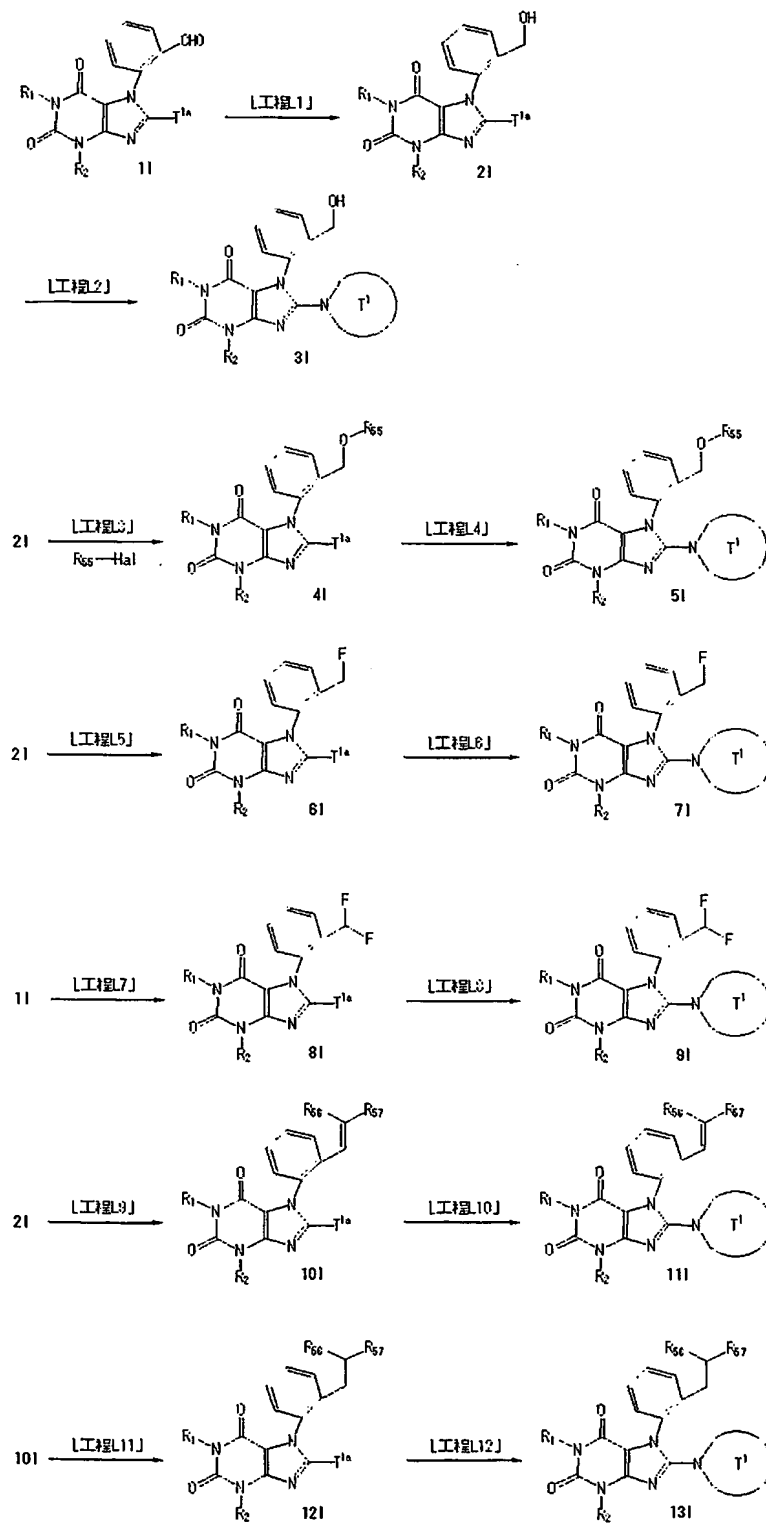
化合物 (1 k) の P r o 3 を脱保護し、化合物 (3 k) を得る工程である。

P r o 3 の脱保護反応の条件については、製造方法 A の [工程 A 1 4] の条件と同様に行う。

【 0 1 2 5 】

製造方法 L

【化25】



【0126】

【工程L1】

化合物(11)を還元して、化合物(21)を得る工程である。

反応条件としては特に制限される物ではないが、メタノール、エタノール、アセトニトリル、N,N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン、1,4-ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン等または、それらの混液中、水素化ホウ素リチウム、水素化ホウ素ナトリウム、水素化ホウ素カリウム等の還元剤を0℃から150℃の温度で、作用させて得ることができる。

【0127】

[工程L3]

化合物(21)をアルキル化して、化合物(41)を得る工程である。

アルキル化の反応条件としては、特に制限されるものではないが、メタノール、エタノール、アセトニトリル、N,N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン、1,4-ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン等の溶媒中、水素化リチウム、水素化ナトリウム、水素化カリウム、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等の塩基の存在下、ハロゲン化アルキルを作用させて得られる。

【0128】

[工程L5]

化合物(21)をフッ素化して、化合物(61)を得る工程である。

反応条件としては特に制限される物ではないが、ジクロロメタン、1,2-ジクロロエタン、アセトニトリル、N,N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン、1,4-ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン等の溶媒中、トリシジメチルアミノスルファートリフルオリド等のフッ素化剤を-78℃から150℃の温度で、作用させて得ることができる。

【0129】

[工程L7]

化合物(11)をフッ素化して、化合物(81)を得る工程である。

反応条件としては特に制限される物ではないが、ジクロロメタン、1,2-ジクロロエタン、アセトニトリル、N,N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン、1,4-ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン等の溶媒中、トリシジ

メチルアミノスルファートリフルオリド等のフッ素化剤を-78℃から150℃の温度で、作用させて得ることができる。

【0130】

[工程L9]

化合物(21)をウィッティッヒ-ホーナーエモンズ反応に付して、化合物(101)を得る工程である。

反応条件としては特に制限される物ではないが、ジクロロメタン、1,2-ジクロロエタン、アセトニトリル、N,N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン、1,4-ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン等の溶媒中、水素化リチウム、水素化ナトリウム、水素化カリウム、カリウム第三ブトキシド、ブチルリチウム等の塩基の存在下、フォスフォニウム塩、フォスホン酸エステル等の試薬を、-78℃から150℃の温度で、作用させて得ることができる。

【0131】

[工程L11]

化合物(101)を還元して、化合物(121)を得る工程である。

還元反応等の条件としては、特に制限されるものではないが、例えばメタノール、エタノール、プロパノール、ジメチルスルフォキシド、N,N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン、ジオキサン、テトラヒドロフラン、トルエン等の溶媒中、パラジウム炭素、酸化白金、ラネーニッケル等の金属触媒の存在下、水素雰囲気下、0℃から150℃の温度で、反応させることができる。

【0132】

[工程L2] [工程L4] [工程L6] [工程L8] [工程L10] [工程L12]

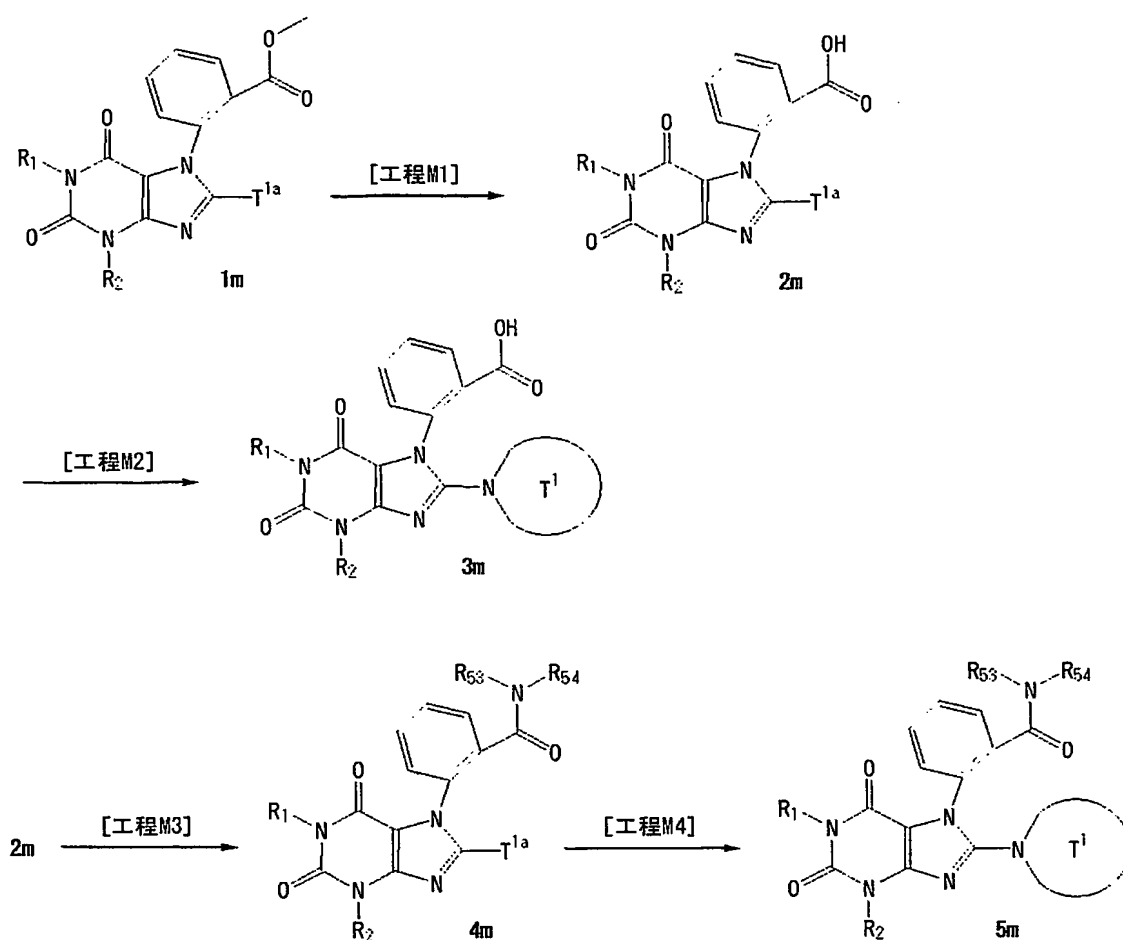
化合物(21)、(41)、(61)、(81)、(101)、(121)のPro3を脱保護し、化合物(31)、(51)、(71)、(91)、(111)、(131)を得る工程である。

Pro3の脱保護反応の条件については、製造方法Aの[工程A14]の条件と同様に行う。

【0133】

製造方法M

【化 2 6】



【0134】

[工程M1]

化合物（1m）を加水分解して、化合物（2m）を得る工程である。

加水分解の反応条件としては、特に制限されるものではないが、メタノール、エタノール、アセトニトリル、N,N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン、1,4-ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン等の溶媒中、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等の水溶液を0℃から150℃の温度で作用させて得られる。

【0135】

[工程M3]

化合物（2m）をアミド化して、化合物（4m）を得る工程である。

アミド化の反応条件としては、製造方法 J の [工程 J 6] の条件と同様に行う。

【0136】

[工程 M 2] [工程 M 4]

化合物 (2 m)、(4 m) の Pro 3 を脱保護し、化合物 (3 m)、(5 m) を得る工程である。

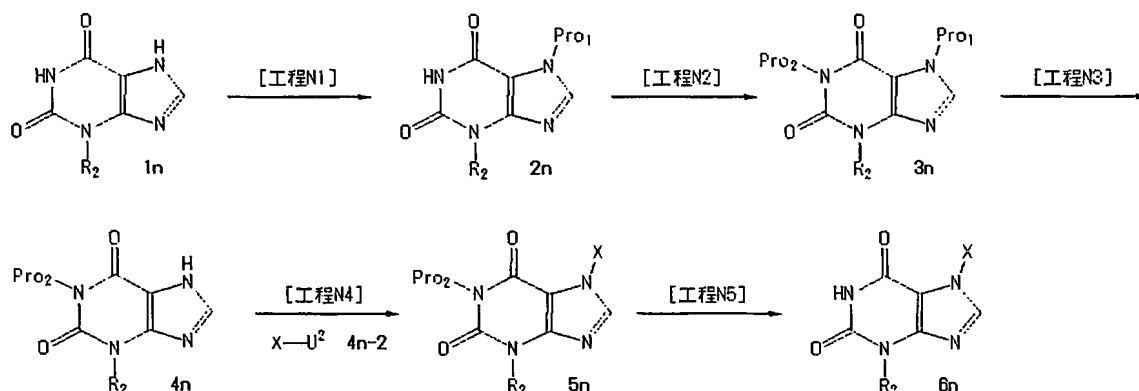
Pro 3 の脱保護反応の条件については、製造方法 A の [工程 A 1 4] の条件と同様に行う。

【0137】

製造方法 N

製造方法 I の (2 i) 製造の別法である。

【化 2 7】



【0138】

[工程 N 1]

化合物 (1 n) の 7 位の アミノ基を保護して、化合物 (2 n) を得る工程である。

用いるアミノ基の保護基、反応条件等は、特に制限されるものではないが、例えば保護基がベンジル基の場合は、アセトニトリル、N,N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン、1,4-ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン等の溶媒中、炭酸セシウム、炭酸リチウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等の塩基の存在下、ベンジルブロミド等のアルキル化剤を0℃から150℃の温度で作用させて得られる。

【0139】

[工程N2]

化合物(2n)の1位を保護して、化合物(3n)を得る工程である。

用いるアミノ基の保護基、反応条件等は、特に制限されるものではないが、例えば保護基がピバリルオキシメチル基の場合は、アセトニトリル、N,N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン、1,4-ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン等の溶媒中、炭酸セシウム、炭酸リチウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等の塩基の存在下、クロロメチルピバレート等のアルキル化剤を0℃から150℃の温度で作用させて得られる。

【0140】

[工程N3]

化合物(3n)の7位のアミノ基の保護基を脱保護して、化合物(4n)を得る工程である。

反応条件は用いる保護基によって異なるが、例えばベンジル基の場合、メタノール、エタノール、プロパノール、ジメチルスルフォキシド、N,N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン、ジオキサン、テトラヒドロフラン、トルエン等の溶媒中、パラジウム炭素、酸化白金、ラネーニッケル等の金属触媒の存在下、水素雰囲気下、0℃から150℃の温度で、反応させることができる。

【0141】

[工程N4]

化合物(4n)と化合物(4n-2)を置換反応させることにより、化合物(4n)の7位のアミノ基に置換基を導入し、化合物(5n)を得る工程である。

置換反応の反応条件としては、製造方法Aの[工程A4]の条件と同様に行う。

【0142】

[工程N5]

化合物(5n)の1位の保護基を脱保護して、化合物(6n)を得る工程である。

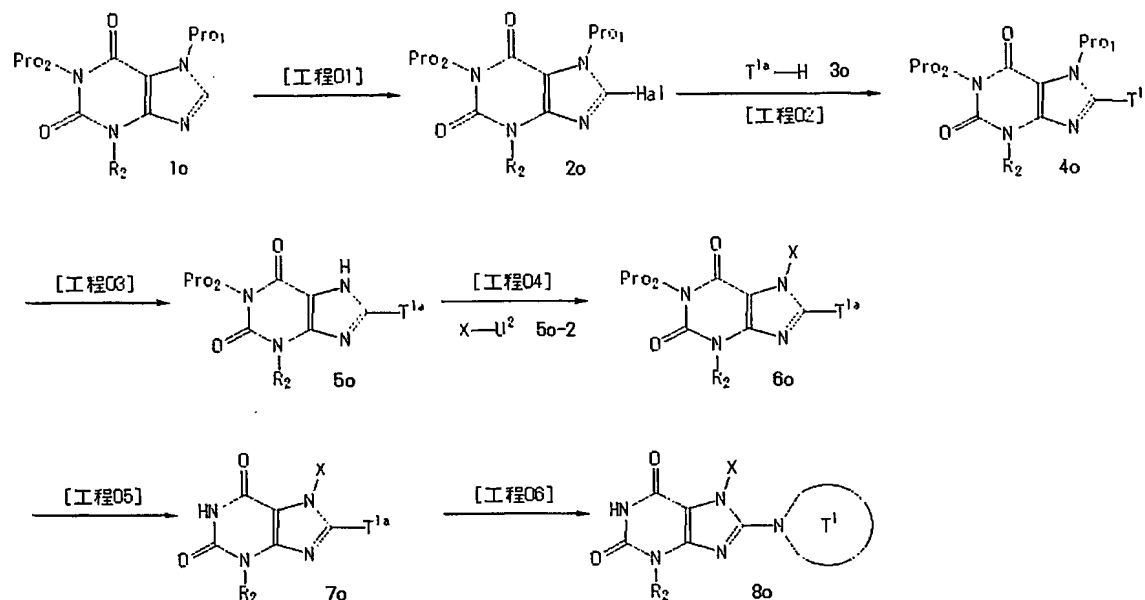
反応条件は用いる保護基によって異なるが、例えば保護基がピバリルオキシメ

チル基の場合は、メタノール、またはメタノールとテトラヒドロフランの混液中、ナトリウムメトキシド、水素化ナトリウム、ジアザビスクロウンデック-7-エン等の塩基を0℃から150℃の温度で作用させて得ることができる。

【0143】

製造方法O

【化28】



【0144】

【工程01】

化合物（1o）にハロゲン化剤を反応させ、化合物（2o）を得る工程である。

ハロゲン化の反応条件としては、製造方法Aの【工程A5】の条件と同様に行う。

【0145】

【工程02】

化合物（2o）に化合物（3o）を反応させ、化合物（4o）を得る工程である。

反応条件としては、製造方法Aの【工程A6】の条件と同様に行う。

【0146】

【工程03】

化合物(4o)の7位のアミノ基の保護基を脱保護して、化合物(5o)を得る工程である。

脱保護の反応条件としては、製造方法Nの[工程N3]の条件と同様に行う。

【0147】

[工程O4]

化合物(5o)と化合物(5o-2)を置換反応させることにより、化合物(5o)の7位のアミノ基に置換基を導入し、化合物(6o)を得る工程である。

置換反応の反応条件としては、製造方法Aの[工程A4]の条件と同様に行う。

【0148】

[工程O5]

化合物(6o)の1位の保護基を脱保護して、化合物(7o)を得る工程である。

脱保護の反応条件としては、製造方法Nの[工程N5]の条件と同様に行う。

【0149】

[工程O6]

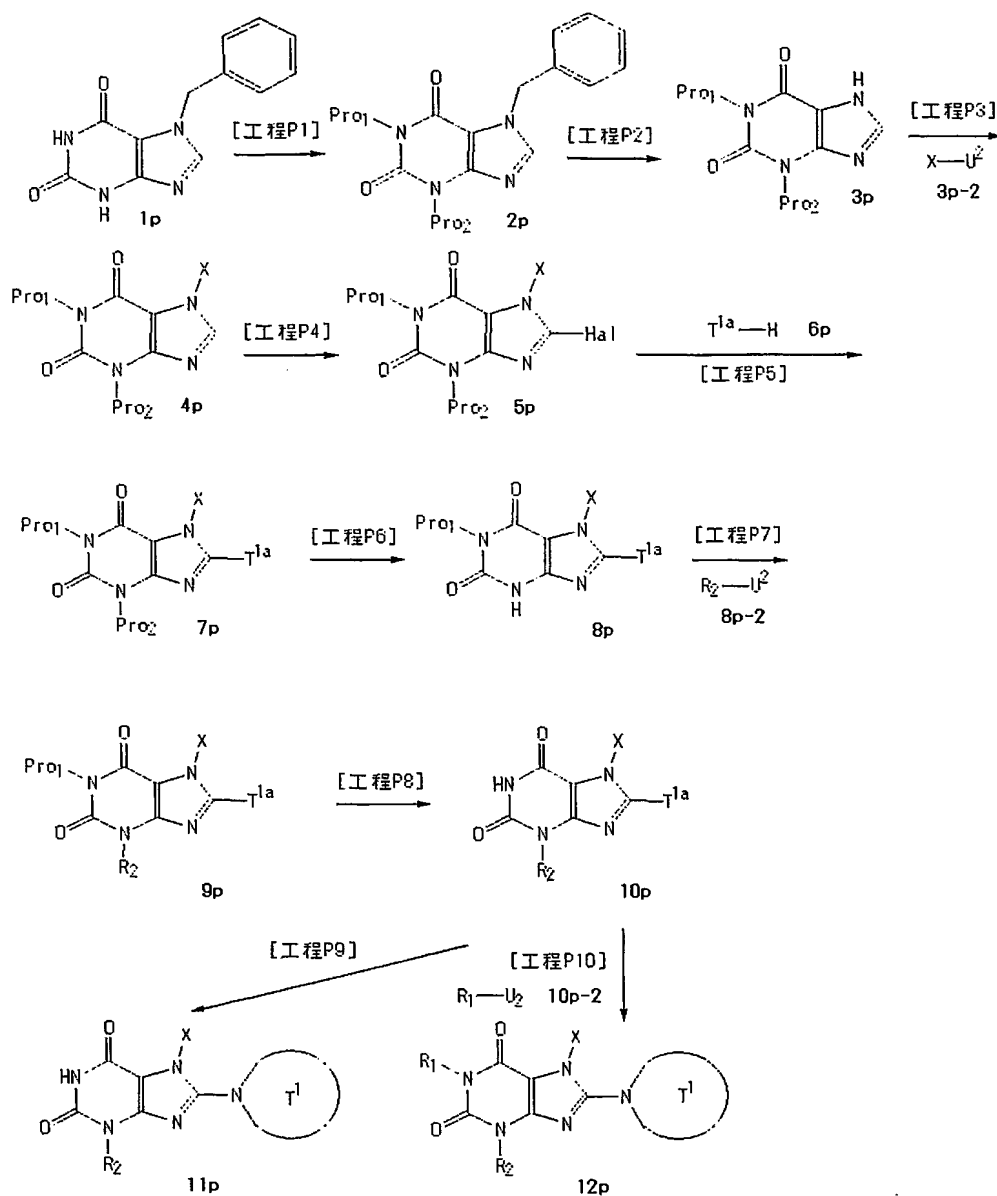
化合物(7o)のPro3を脱保護し、化合物(8o)を得る工程である。

Pro3の脱保護反応の条件については、製造方法Aの[工程A14]の条件と同様に行う。

【0150】

製造方法P

【化29】



【0151】

【工程P1】

化合物(1p)の1位および3位を保護して、化合物(2p)を得る工程である。

反応条件としては、製造方法Nの【工程N2】の条件と同様に行う

【0152】

【工程P2】

化合物(2p)の7位のアミノ基の保護基を脱保護して、化合物(3p)を得

る工程である。

脱保護の反応条件としては、製造方法Nの〔工程N3〕の条件と同様に行う。

【0153】

〔工程P3〕

化合物(3p)と化合物(3p-2)を置換反応させることにより、化合物(3p)の7位のアミノ基に置換基を導入し、化合物(4p)を得る工程である。

置換反応の反応条件としては、製造方法Aの〔工程A4〕の条件と同様に行う。

。

【0154】

〔工程P4〕

化合物(4p)にハロゲン化剤を反応させ、化合物(5p)を得る工程である。

。

ハロゲン化の反応条件としては、製造方法Aの〔工程A5〕の条件と同様に行う。

【0155】

〔工程P5〕

化合物(5p)に化合物(6p)を反応させ、化合物(7p)を得る工程である。

反応条件としては、製造方法Aの〔工程A6〕の条件と同様に行う。

【0156】

〔工程P6〕

化合物(7p)の3位の保護基を脱保護して、化合物(8p)を得る工程である。

脱保護の反応条件としては、製造方法Nの〔工程N5〕の条件と同様に行う。

【0157】

〔工程P7〕

化合物(8p)と化合物(8p-2)を置換反応させることにより、化合物(8p)の3位に置換基を導入し、化合物(9p)を得る工程である。

置換反応の反応条件としては、製造方法Aの〔工程A4〕の条件と同様に行う。

。

【0 1 5 8】

[工程 P 8]

化合物 (9 p) の 1 位の保護基を脱保護して、化合物 (1 0 p) を得る工程である。

脱保護の反応条件としては、製造方法 N の [工程 N 5] の条件と同様に行う。

【0 1 5 9】

[工程 P 9]

化合物 (1 0 p) の P r o 3 を脱保護し、化合物 (1 1 p) を得る工程である

。

P r o 3 の脱保護反応の条件については、製造方法 A の [工程 A 1 4] の条件と同様に行う。

【0 1 6 0】

[工程 P 1 0]

化合物 (1 0 p) と化合物 (1 0 p - 2) を置換反応させることにより、化合物 (1 0 p) の 3 位に置換基を導入した後、P r o 3 を脱保護し、化合物 (1 2 p) を得る工程である。

置換反応の反応条件としては、製造方法 A の [工程 A 4] の条件と同様に行う

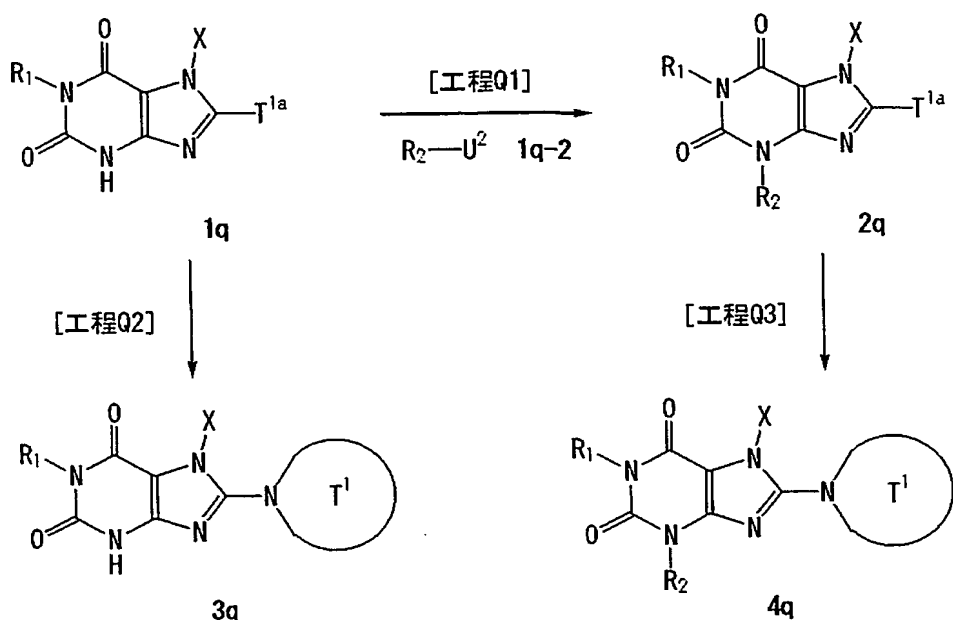
。

P r o 3 の脱保護反応の条件については、製造方法 A の [工程 A 1 4] の条件と同様に行う。

【0 1 6 1】

製造方法 Q

【化 30】



【0162】

[工程 Q1]

化合物 (1 q) と化合物 (1 q-2) を置換反応させることにより、化合物 (1 q) の 3 位に置換基を導入し、化合物 (2 q) を得る工程である。

置換反応の反応条件としては、製造方法 A の [工程 A 4] の条件と同様に行う。

。

【0163】

[工程 Q2] [工程 Q3]

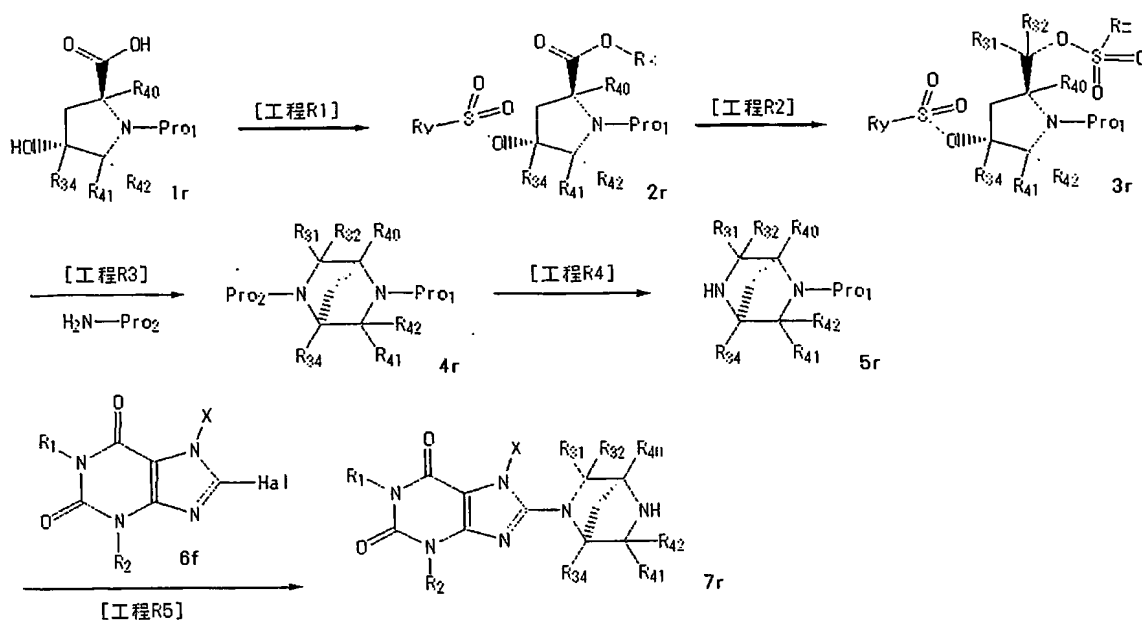
化合物 (1 q)、(2 q) の Pro 3 を脱保護し、化合物 (3 q)、(4 q) を得る工程である。

Pro 3 の脱保護反応の条件については、製造方法 A の [工程 A 14] の条件と同様に行う。

【0164】

製造方法 R

【化 3 1】



【0165】

【工程 R 1】

化合物 (1 r) をエステル化した後、スルフォニル化して化合物 (2 r) を得る工程である。

エステル化の反応条件としては、特に制限される物ではないが、例えばメタノール、エタノール、プロパノール、ジメチルスルフォキシド、N,N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン、ジオキサン、テトラヒドロフラン、トルエン等の溶媒中、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸リチウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、水素化リチウム、水素化ナトリウム、水素化カリウム、ブチルリチウム、メチルリチウム、リチウムビストリメチルシリルアミド、ナトリウムビストリメチルシリルアミド、カリウムビストリメチルシリルアミド等の塩基の存在下、イオドメタン、イオドエタン、イオドプロパン、ベンジルブロミド等のアルキルハライドを、0℃から150℃の温度で、反応させて得ることができる。

スルフォニル化の反応条件については、製造方法Kの【工程K1】の条件と同様に行う。

【0166】

[工程 R 2]

化合物 (2 r) を還元した後、スルフォニル化して化合物 (3 r) を得る工程である。

還元反応の条件については、製造方法 L の [工程 L 1] の条件と同様に行う。

スルフォニル化の反応条件については、製造方法 K の [工程 K 1] の条件と同様に行う。

【0167】

[工程 R 3]

化合物 (3 r) にアミンを反応させて、化合物 (4 r) を得る工程である。

反応条件としては、特に制限される物ではないが、例えば N,N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン、メタノール、エタノール、1,4-ジオキサン、トルエン、キシレン等の溶媒中かまたは、無溶媒で、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸リチウム、水素化ナトリウム、水素化リチウム、水素化カリウム等の塩基の存在下、両基質を混合し、0℃から150℃の温度で、反応させることができる。

【0168】

[工程 R 4]

化合物 (4 r) の Pro 2 を脱保護し、化合物 (5 r) を得る工程である。

Pro 2 の脱保護反応の条件については、用いた保護基によって、方法は異なるが、例えば第三ブチルカルボニル基の場合は、無水塩化水素メタノール溶液、無水塩化水素エタノール溶液、無水塩化水素ジオキサン溶液、トリフルオロ酢酸、ギ酸等を用いて脱保護することができる。また、例えばベンジル基の場合はメタノール、エタノール、プロパノール、ジメチルスルフォキシド、N,N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン、ジオキサン、テトラヒドロフラン、トルエン等の溶媒中、パラジウム炭素、酸化白金、ラネーニッケル等の金属触媒の存在下、水素雰囲気下、0℃から150℃の温度で、反応させることができる。

【0169】

[工程 R 5]

化合物 (5 r) に化合物 (6 r) を反応させた後、Pro 1 を脱保護し、化合物 (7 r) を得る工程である。

化合物 (5 r) と化合物 (6 r) とのカップリング反応条件としては、製造方法 A の [工程 A 6] の条件と同様に行う。

P r o 1 の脱保護反応の条件については、製造方法 A の [工程 A 1 4] の条件と同様に行う。

【0170】

以上が一般式 (I) および (I I) で表される化合物の製造方法の代表例であるが、本発明化合物の製造における原料化合物・各種試薬は、塩や水和物を形成していてもよく、いずれも出発原料、使用する溶媒等により異なり、また反応を阻害しない限りにおいて特に限定されない。用いる溶媒についても、出発原料、試薬等により異なり、また反応を阻害せず出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定されないことは言うまでもない。一般式 (I) および (I I) で表される化合物がフリー体として得られる場合、前記の化合物 (I) および (I I) が形成していてもよい塩の状態に常法に従って変換することができる。

また、一般式 (I) および (I I) で表される化合物について得られる種々の異性体 (例えば幾何異性体、不斉炭素に基づく光学異性体、回転異性体、立体異性体、互変異性体等) は、通常の方法、例えば再結晶、ジアステレオマー塩法、酵素分割法、種々のクロマトグラフィー (例えば薄層クロマトグラフィー、カラムクロマトグラフィー、ガスクロマトグラフィー等) を用いることにより精製し、単離することができる。

【0171】

【実施例】

一般式 (I) および (I I) で表される化合物は、例えば以下の実施例に記載した方法により製造することができる。ただし、これらは例示的なものであって、如何なる場合も以下の具体例に制限されるものではない。

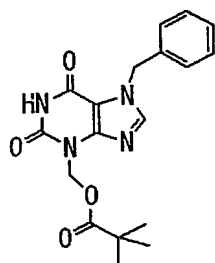
【0172】

実施例 1. [7-(2-クロロフェニル)-1-メチル-6-オキソ-8-(ピペラジン-1-イル)-6, 7-ジヒドロ-1H-プリン-2-イルオキシ]
酢酸エチルエステル トリフルオロ酢酸塩

a) 2, 2-ジメチルプロピオン酸 [7-ベンジル-2, 6-ジオキソ-1

, 2, 6, 7-テトラヒドロプリン-3-イル] メチルエステル

【化32】



7-ベンジルキサンチン 8.66 g を N, N-ジメチルホルムアミド 300 ml に溶解し、水素化ナトリウム 1.57 g、クロロメチルピヴァレート 7.7 ml を加え、室温で終夜攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、水、1 N-塩酸で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過、溶媒留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、ヘキサン-酢酸エチル 1:1 溶出分画より、標記化合物 2.66 g を得た。

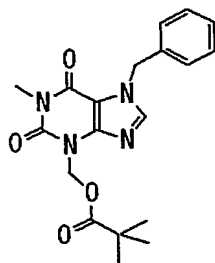
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)

δ 1.18 (s, 9H) 5.45 (s, 2H) 6.06 (s, 2H) 7.34-7.39 (m, 5H) 7.58 (s, 1H) 8.18 (s, 1H).

【0173】

b) 2, 2-ジメチルプロピオン酸 [7-ベンジル-1-メチル-2, 6-ジオキソ-1, 2, 6, 7-テトラヒドロプリン-3-イル] メチルエステル

【化33】



2, 2-ジメチルプロピオン酸 [7-ベンジル-2, 6-ジオキソ-1, 2, 6, 7-テトラヒドロプリン-3-イル] メチルエステル 2.66 g を N, N-ジメチルホルムアミド 30 ml に溶解し、炭酸カリウム 1.6 g、ヨードメタン 1 ml を加え、室温で終夜攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、水、1 N

一塩酸で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過、溶媒留去した。残渣をトルエンでトリチュレーションし、標記化合物 2.16 g を得た。

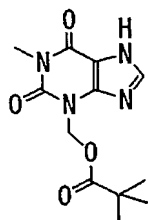
$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$

δ 1.18 (s, 9H) 3.41 (s, 3H) 5.49 (s, 2H) 6.11 (s, 2H) 7.26-7.39 (m, 5H) 7.57 (s, 1H).

【0174】

c) 2, 2-ジメチルプロピオン酸 [1-メチルー2, 6-ジオキソ-1, 2, 6, 7-テトラヒドロプリン-3-イル] メチルエステル

【化34】



2, 2-ジメチルプロピオン酸 [7-ベンジル-1-メチルー2, 6-ジオキソ-1, 2, 6, 7-テトラヒドロプリン-3-イル] メチルエステル 2.349 g を酢酸 100 ml に溶解し、10%パラジウム炭素 1 g を加え、水素雰囲気下、室温にて終夜攪拌した。反応液をろ過し、ろ液を濃縮し、標記化合物 1.871 g を得た。

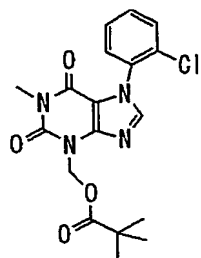
$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$

δ 1.19 (s, 9H) 3.48 (s, 3H) 6.17 (s, 2H) 7.83 (s, 1H).

【0175】

d) 2, 2-ジメチルプロピオン酸 [7-(2-クロロフェニル)-1-メチルー2, 6-ジオキソ-1, 2, 6, 7-テトラヒドロプリン-3-イル] メチルエステル

【化35】

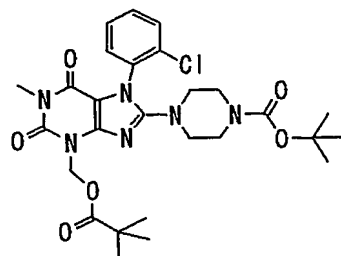


2, 2-ジメチルプロピオン酸 [1-メチル-2, 6-ジオキソ-1, 2, 6, 7-テトラヒドロプリン-3-イル] メチルエステル 1. 60 g、2-クロロフェニルボロン酸 1. 83 g、酢酸銅 (II) 1. 5 g を N, N-ジメチルホルムアミド 30 ml に懸濁し、ピリジン 3 ml を加え、室温にて 3 日間攪拌した。反応液をシリカゲルを充填したショートカラムにてろ過し、ろ液を酢酸エチルにて希釈した。有機層を 1 N-塩酸、水、飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過、ろ液を濃縮した。残渣をエーテルに懸濁し、ろ過した。ろ液をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、ヘキサン-酢酸エチル (3 : 2) 溶出分画より、標記化合物 724 mg を得た。

【0176】

e) 4-[7-(2-クロロフェニル)-3-(2, 2-ジメチルプロピオニルオキシメチル)-1-メチル-2, 6-ジオキソ-2, 3, 6, 7-テトラヒドロ-1H-プリン-8-イル] ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル

【化36】



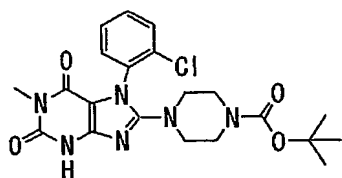
2, 2-ジメチルプロピオン酸 [7-(2-クロロフェニル)-1-メチル-2, 6-ジオキソ-1, 2, 6, 7-テトラヒドロプリン-3-イル] メチルエステル 724 mg を N, N-ジメチルホルムアミド 15 ml に懸濁し、N-ク

ロロコハク酸イミド 760 mg を加えた。反応液を終夜攪拌し、反応液を酢酸エチルにて希釈し、水、1 N-塩酸にて洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過、ろ液を濃縮し、2, 2-ジメチルプロピオン酸 [8-クロロ-7-(2-クロロフェニル)-1-メチル-2, 6-ジオキソ-1, 2, 6, 7-テトラヒドロプリン-3-イル] メチルエステル 764 mg を得た。このものを 1-tert-ブトキシカルボニルピペラジン 4 g と混合し、150°C に加熱した。3 時間攪拌し、反応混合物に酢酸エチル、水を加え、分液した。有機層を 1 N-塩酸にて洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過、ろ液を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、ヘキサン-酢酸エチル (3:2) 溶出分画より、標記化合物 724 mg を得た。

【0177】

f) 4-[7-(2-クロロフェニル)-1-メチル-2, 6-ジオキソ-2, 3, 6, 7-テトラヒドロ-1H-プリン-8-イル] ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル

【化 37】



4-[7-(2-クロロフェニル)-3-(2, 2-ジメチルプロピオニルオキシメチル)-1-メチル-2, 6-ジオキソ-2, 3, 6, 7-テトラヒドロ-1H-プリン-8-イル] ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステルをメタノール 10 ml、テトラヒドロフラン 20 ml に溶解し、水素化ナトリウム 200 mg を加え、室温にて終夜攪拌した。反応液に 1 N-塩酸を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過、ろ液を濃縮した。残渣をエーテルに懸濁し、ろ過し、標記化合物 450 mg を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{d}_6\text{-DMSO}$)

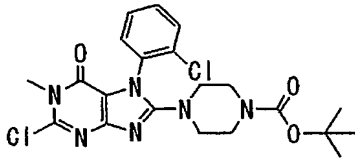
δ 1.35 (s, 9H) 3.04 (s, 3H) 3.06-3.12 (m, 4H) 3.17-3.22 (m, 4H) 7.48 (d, $J=1.6, 7.6\text{Hz}$, 1H) 7.53 (dt, $J=2.0, 7.6\text{Hz}$, 1H) 7.63 (dd, $J=2.0, 8.0\text{Hz}$,

1H) 7.65 (dd, J=1.6, 8.0Hz, 1H).

【0178】

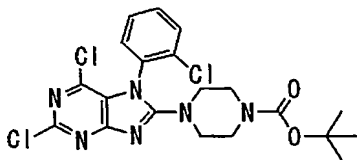
g) 4-[2-クロロ-7-(2-クロロフェニル)-1-メチル-6-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル

【化38】



4-[2,6-ジクロロ-7-(2-クロロフェニル)-7H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル

【化39】

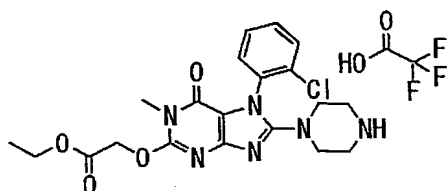


4-[7-(2-クロロフェニル)-1-メチル-2,6-ジオキソ-2,3,6,7-テトラヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル 78 mg をオキシ塩化リン 3 ml に溶解し、120°C にて終夜攪拌した。反応液を濃縮し、残渣をテトラヒドロフラン 1 ml に溶解した。このものを t-ブチルジカーボネート 50 mg、テトラヒドロフラン 1 ml、炭酸水素ナトリウム 100 mg、水 0.5 ml の懸濁液中に注ぎ、室温にて 3 時間攪拌した。反応液を酢酸エチルにて希釈し、水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過、ろ液を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、ヘキサン-酢酸エチル (3:2) 溶出分画より、4-[2,6-ジクロロ-7-(2-クロロフェニル)-7H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル 16 mg を、ヘキサン-酢酸エチル (1:9) 溶出分画より、4-[2-クロロ-7-(2-クロロフェニル)-1-メチル-6-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル 10 mg 得た。

【0179】

h) [7-(2-クロロフェニル)-1-メチル-6-オキソ-8-(ピペラジン-1-イル)-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-2-イルオキシ] 酢酸エチルエステル トリフルオロ酢酸塩

【化40】



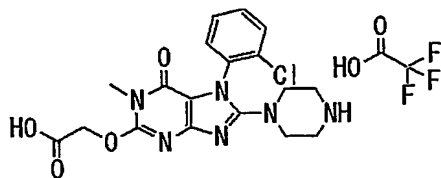
4-[2-クロロ-7-(2-クロロフェニル)-1-メチル-6-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル] ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル 10 mg、グリコール酸エチルエステル 10 mg を N-メチルピロリドン 0.2 ml に溶解し、水素化ナトリウム 10 mg を加え、室温にて 2 時間攪拌した。反応液を酢酸エチルに溶解し、1 N-塩酸で洗浄し、4-[7-(2-クロロフェニル)-2-エトキシカルボニルメトキシ-1-メチル-6-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル] ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル 24 mg を得た。このもの 8 mg をトリフルオロ酢酸に溶解し、濃縮した。残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィーにて精製し、標記化合物 2.11 mg を得た。

MS m/e (ESI) 447 (MH⁺-CF₃COOH)

【0180】

実施例 2. [7-(2-クロロフェニル)-1-メチル-6-オキソ-8-(ピペラジン-1-イル)-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-2-イルオキシ] 酢酸 トリフルオロ酢酸塩

【化41】



4-[7-(2-クロロフェニル)-2-エトキシカルボニルメトキシ-1-メチル-6-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジンを1-カルボン酸 t-ブチルエステル 16 mg をメタノール 0.4 ml、5 N-水酸化ナトリウム水溶液 0.1 ml を加え、室温にて2時間放置した。反応液に1 N-塩酸を加え、酸性にし酢酸エチルにて抽出した。有機層を濃縮し、残渣をトリフルオロ酢酸に溶解し、濃縮し、残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィーにて精製し、標記化合物 2.45 mg を得た。

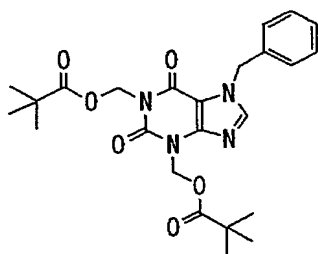
MS m/e (ESI) 419 (MH⁺-CF₃COOH)

【0181】

実施例 3. 7-(2-クロロフェニル)-2-シクロブトキシ-8-(ピペラジン-1-イル)-1,7-ジヒドロプリン-6-オン

a) 2,2-ジメチルプロピオン酸 [7-ベンジル-3-(2,2-ジメチルプロピオニルオキシメチル)-2,6-ジオキソ-2,3,6,7-テトラヒドロプリン-1-イル]メチル エステル

【化 4 2】



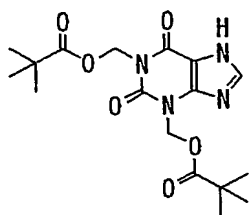
7-ベンジルキサンチン 9.54 g を N,N-ジメチルホルムアミド 250 ml に溶解し、炭酸カリウム 17 g、クロロメチルピヴァレート 14.2 ml を加え、50°C で終夜攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、水、1 N-塩酸で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過、溶媒留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、ヘキサン-酢酸エチル 3:2 溶出分画より、標記化合物 12.8 g を得た。

【0182】

b) 2,2-ジメチルプロピオン酸 [3-(2,2-ジメチルプロピオニルオキシメチル)-2,6-ジオキソ-2,3,6,7-テトラヒドロプリン-1-イル]

ル]メチルエステル

【化 4 3】

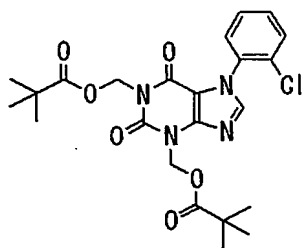


2, 2-ジメチルプロピオン酸 [7-ベンジル-3-(2, 2-ジメチルプロピオニルオキシメチル)-2, 6-ジオキソ-2, 3, 6, 7-テトラヒドロプリン-1-イル]メチル エステルを用いて実施例 1 c) と同様に処理し、標記化合物を得た。

【0183】

c) 2, 2-ジメチルプロピオン酸[7-(2-クロロフェニル)-3-(2, 2-ジメチルプロピオニルオキシメチル)-2, 6-ジオキソ-2, 3, 6, 7-テトラヒドロプリン-1-イル]メチルエステル

【化 4 4】



2, 2-ジメチルプロピオン酸 [3-(2, 2-ジメチルプロピオニルオキシメチル)-2, 6-ジオキソ-2, 3, 6, 7-テトラヒドロプリン-1-イル]メチルエステルを用いて、実施例 1 d) と同様に処理し、標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$

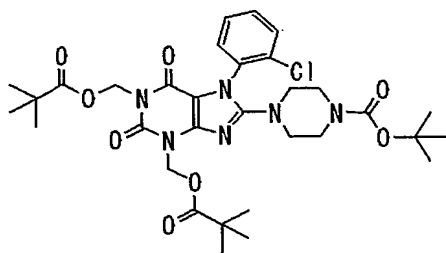
δ 1.16 (s, 9H) 1.22 (s, 9H) 5.99 (s, 2H) 6.19 (s, 2H) 7.42-7.52 (m, 3H) 7.58-7.61 (m, 1H) 7.73 (s, 1H)

【0184】

d) 4-[7-(2-クロロフェニル)-1, 3-ビス-(2, 2-ジメチルプロピオニルオキシメチル)-2, 6-ジオキソ-2, 3, 6, 7-テトラヒドロ

ー1H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル

【化45】



2, 2-ジメチルプロピオン酸[7-(2-クロロフェニル)-3-(2, 2-ジメチルプロピオニルオキシメチル)-2, 6-ジオキソ-2, 3, 6, 7-テトラヒドロプリン-1-イル]メチルエステルを用いて実施例1e)と同様に処理し、標記化合物を得た。

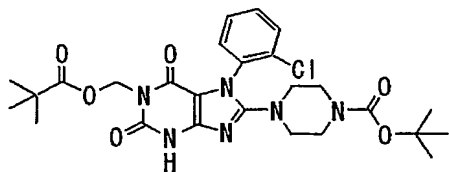
$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$

δ 1.16 (s, 9H) 1.23 (s, 9H) 1.44 (s, 9H) 3.20-3.35 (m, 4H) 3.32-3.37 (m, 4H) 5.92 (s, 2H) 6.09 (s, 2H) 7.41-7.49 (m, 2H) 7.52-7.57 (m, 2H)

【0185】

e) 4-[7-(2-クロロフェニル)-1-(2, 2-ジメチルプロピオニルオキシメチル)-2, 6-ジオキソ-2, 3, 6, 7-テトラヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル

【化46】



4-[7-(2-クロロフェニル)-1, 3-ビス-(2, 2-ジメチルプロピオニルオキシメチル)-2, 6-ジオキソ-2, 3, 6, 7-テトラヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル 2. 227 gをテトラヒドロフラン10ml、メタノール20mlに溶解し、1, 8-ジアザビシクロ[5, 4, 0]ウンデカ-7-エン0. 518mlを加え、室温にて終夜攪拌した。1N-塩酸を加え、析出した固体をろ過、乾燥し、標記化合物 1. 025 gを得た。

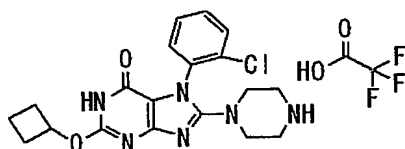
¹H-NMR(CDC1₃)

δ 1.16 (s, 9H) 1.44 (s, 9H) 3.22-3.24 (m, 4H) 3.33-3.35 (m, 4H) 5.90 (s, 2H) 7.43-7.47 (m, 2H) 7.51-7.57 (m, 2H) 8.71 (br, 1H)

【0186】

f) 7-(2-クロロフェニル)-2-シクロブトキシ-8-ピペラジン-1-イル-1, 7-ジヒドロプリン-6-オン

【化47】



4-[7-(2-クロロフェニル)-1-(2,2-ジメチルプロピオニルオキシメチル)-2,6-ジオキソ-2,3,6,7-テトラヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル 8 mg を N, N-ジメチルホルムアミド 0.3 ml に溶解し、プロモシクロブタン 0.05 ml、炭酸カリウム 20 mg を加え、50°C にて終夜攪拌した。反応液に酢酸エチルを加え、水にて洗浄した。有機層を濃縮した。残渣をメタノールに溶解し、水素化ナトリウム 5 mg を加え、室温にて 3 時間攪拌した。反応液を 1N-塩酸で中和し、酢酸エチルにて抽出した。溶媒を濃縮し、残渣をトリフルオロ酢酸に溶解し、濃縮、残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィーにて精製し、標記化合物 1.89 mg を得た。

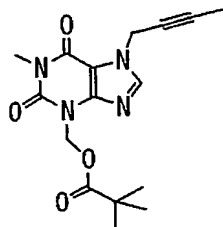
MS m/e (ESI) 375 (MH⁺-CF₃COOH)

【0187】

実施例 4. 2-[7-(2-ブチニル)-1-メチル-6-オキソ-8-(ピペラジン-1-イル)-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-2-イルオキシ]フェニル酢酸メチルエステル トリフルオロ酢酸塩

a) 2,2-ジメチルプロピオン酸 [7-(2-ブチニル)-1-メチル-2,6-ジオキソ-1,2,6,7-テトラヒドロプリン-3-イル]メチルエステル

【化 48】

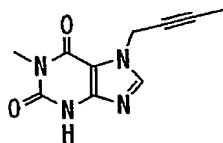


2, 2-ジメチルプロピオン酸 [1-メチル-2, 6-ジオキソ-1, 2, 6, 7-テトラヒドロプリン-3-イル] メチルエステル 1.871 g を N, N-ジメチルホルムアミド 30 ml に溶解し、炭酸カリウム 1.5 g、2-ブチニルブロミド 0.7 ml を加え、室温にて終夜攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、水、1 N-塩酸で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過、溶媒留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、ヘキサン-酢酸エチル (3:2) 溶出分画より、標記化合物 2.12 g を得た。

【0188】

b) 7-(2-ブチニル)-1-メチル-3, 7-ジヒドロプリン-2, 6-ジオン

【化 49】



2, 2-ジメチルプロピオン酸 [7-(2-ブチニル)-1-メチル-2, 6-ジオキソ-1, 2, 6, 7-テトラヒドロプリン-3-イル] メチルエステルを用いて、実施例 1 f) と同様に処理し、標記化合物を得た。

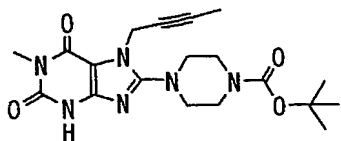
$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$

δ 1.91 (t, $J=2.4\text{Hz}$, 3H) 3.39 (s, 3H) 5.10 (s, 2H) 7.93 (s, 1H) 10.62 (s, 1H).

【0189】

c) 4-[7-(2-ブチニル)-1-メチル-2, 6-ジオキソ-2, 3, 6, 7-テトラヒドロ-1H-プリン-8-イル] ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル

【化50】



7-(2-ブチニル)-1-メチル-3,7-ジヒドロプリン-2,6-ジオンを用いて、実施例1e)と同様に処理し、標記化合物を得た。

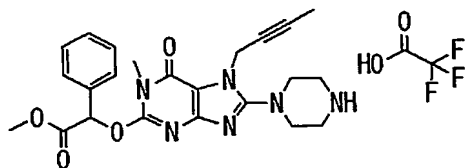
¹H-NMR(CDCl₃)

δ 1.48 (s, 9H) 1.83 (t, J=2.4Hz, 3H) 3.37 (s, 3H) 3.37-3.39 (m, 4H) 3.58-3.60 (m, 4H) 4.87 (s, 2H) 9.68 (s, 1H).

【0190】

d) (7-(2-ブチニル)-1-メチル-6-オキソ-8-ピペラジン-1-イル-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-2-イルオキシ)-フェニル酢酸メチルエステル トリフルオロ酢酸塩

【化51】



4-[7-(2-ブチニル)-1-メチル-2,6-ジオキソ-2,3,6,7-テトラヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル 8mg、2-ブロモフェニル酢酸メチルエステル 10mg をN,N-ジメチルホルムアミド 0.2ml に溶解し、炭酸カリウム 10mg を加え、50°C にて終夜攪拌した。反応液に酢酸エチルを加え、水、1N-塩酸にて洗浄し、有機層を濃縮した。残渣をトリフルオロ酢酸に溶解し、濃縮した。残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィーにて精製し、標記化合物 1.07mg を得た。

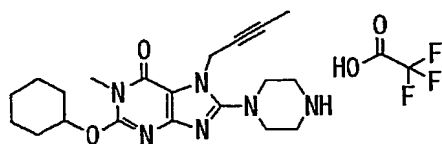
MS m/e (ESI) 451 (MH⁺-CF₃COOH)

【0191】

実施例5. 7-(2-ブチニル)-2-シクロヘキシルオキシー-1-メチル-8-(ピペラジン-1-イル)-1,7-ジヒドロプリン-6-オン トリフル

オロ酢酸塩

【化 5 2】



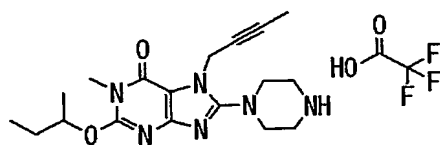
ヨードシクロヘキサンを用いて実施例 4 と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS m/e (ESI) 385 (MH⁺-CF₃COOH)

【0192】

実施例 6. 7-(2-ブチニル)-2-(2-ブトキシ)-1-メチル-8-(ピペラジン-1-イル)-1,7-ジヒドロプリン-6-オン トリフルオロ酢酸塩

【化 5 3】



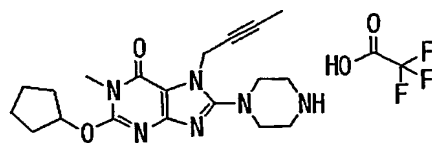
2-ブロモブタンを用いて実施例 4 と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS m/e (ESI) 359 (MH⁺-CF₃COOH)

【0193】

実施例 7. 7-(2-ブチニル)-2-シクロペンチルオキシ-1-メチル-8-(ピペラジン-1-イル)-1,7-ジヒドロプリン-6-オン トリフルオロ酢酸塩

【化 5 4】



ブロモシクロペンタンを用いて実施例 4 と同様に処理し、標記化合物を得た。

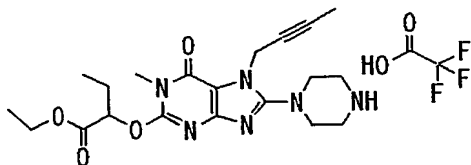
MS m/e (ESI) 371 (MH⁺-CF₃COOH)

【0194】

実施例 8. 2-[7-(2-ブチニル)-1-メチル-6-オキソ-8-(ピ

ペラジニン-1-イル)-6, 7-ジヒドロ-1H-プリン-2-イルオキシ] プ
タン酸エチルエステル トリフルオロ酢酸塩

【化55】



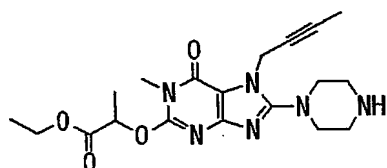
2-ブロモブタン酸エチルを用いて実施例4と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS m/e (ESI) 417 (MH⁺-CF₃COOH)

【0195】

実施例9. 2-[7-(2-ブチニル)-1-メチル-6-オキソ-8-(ピ
ペラジニン-1-イル)-6, 7-ジヒドロ-1H-プリン-2-イルオキシ] プ
ロピオン酸エチルエステル

【化56】



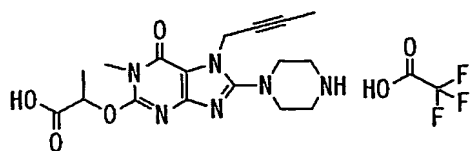
2-ブロモプロピオン酸エチルを用いて実施例4と同様に処理し、標記トリフルオロ酢酸塩を得た。このものをNH-シリカゲル（アミノ基で表面処理をされたシリカゲル：富士シリシア化学製 NH-DM2035）を用いてクロマトグラフィー精製し、酢酸エチル-メタノール（20：1）溶出分画より標記化合物を得た。

MS m/e (ESI) 404 (MH⁺)

【0196】

実施例10. 2-[7-(2-ブチニル)-1-メチル-6-オキソ-8-(
ピペラジニン-1-イル)-6, 7-ジヒドロ-1H-プリン-2-イルオキシ]
プロピオン酸 トリフルオロ酢酸塩

【化57】



4-[7-(2-ブチニル)-1-メチル-2,6-ジオキソ-2,3,6,7-テトラヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル 8 mg、2-ブロモプロピオン酸エチルエステル 10 mg を N,N-ジメチルホルムアミド 0.2 ml に溶解し、炭酸カリウム 10 mg を加え、50°C にて終夜攪拌した。反応液に酢酸エチルを加え、水、1N-塩酸にて洗浄し、有機層を濃縮し、4-[7-(2-ブチニル)-2-(1-カルボキシエトキシ)-1-メチル-6-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステルを得た。このものをエタノール 0.4 ml に溶解し、5N-水酸化ナトリウム水溶液 0.1 ml を加え、室温にて3時間攪拌した。1N-塩酸を加え、酢酸エチルにて抽出し、有機層を濃縮した。残渣をトリフルオロ酢酸に溶解し、濃縮した。残渣を逆層系高速液体クロマトグラフィーにて精製し、標記化合物 3.37 mg を得た。

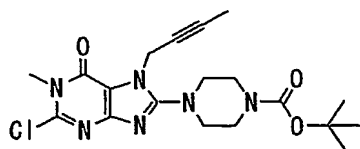
MS m/e (ESI) 375 (MH⁺-CF₃COOH)

【0197】

実施例 11. 7-(2-ブチニル)-2-メトキシ-1-メチル-8-(ピペラジン-1-イル)-1,7-ジヒドロプリン-6-オン トリフルオロ酢酸塩

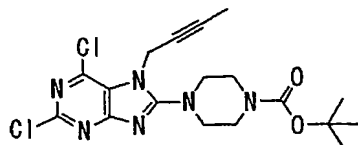
a) 4-[7-(2-ブチニル)-2-クロロ-1-メチル-6-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル

【化58】



4-[7-(2-ブチニル)-2,6-ジクロロ-7H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル

【化59】

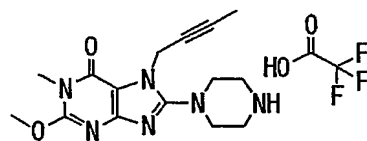


4-[7-(2-ブチニル)-1-メチル-2,6-ジオキソ-2,3,6,7-テトラヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル 5.127 g をオキシ塩化リン 75 ml に溶解し、120℃にて終夜攪拌した。反応液を濃縮し、残渣をテトラヒドロフラン 50 ml に溶解した。このものを t-ブチルジカーボネート 7 g、テトラヒドロフラン 50 ml、炭酸水素ナトリウム 100 g、水 200 ml の懸濁液中に注ぎ、室温にて 1 時間攪拌した。反応液を酢酸エチルにて希釈し、水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過、ろ液を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、ヘキサン-酢酸エチル (1:1) 溶出分画より、4-[7-(2-ブチニル)-2,6-ジクロロ-7H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル 1.348 g [$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ 1.50 (s, 9H) 1.87 (t, $J=2.4\text{Hz}$, 3H) 3.64 (m, 8H) 4.81 (q, $J=2.4\text{Hz}$, 2H)] を、ヘキサン-酢酸エチル (1:9) 溶出分画より、4-[7-(2-ブチニル)-2-クロロ-1-メチル-6-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル [$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ 1.49 (s, 9H) 1.83 (t, $J=2.4\text{Hz}$, 3H) 3.42-3.44 (m, 4H) 3.59-3.62 (m, 4H) 3.73 (s, 3H) 4.93 (q, $J=2.4\text{Hz}$, 2H)] 1.238 g 得た。

【0198】

b) 7-(2-ブチニル)-2-メトキシ-1-メチル-8-(ピペラジン-1-イル)-1,7-ジヒドロプリン-6-オン トリフルオロ酢酸塩

【化60】



4-[7-(2-ブチニル)-2-クロロ-1-メチル-6-オキソ-6,7-

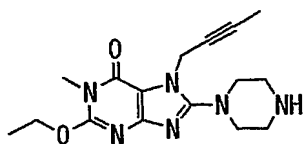
ージヒドロ-1H-プリン-8-イル] ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル 8 mg をメタノール 0.2 ml に溶解し、水素化ナトリウム 10 mg を加え、室温にて 1 時間攪拌した。反応液に 1 N-塩酸を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を濃縮し、残渣をトリフルオロ酢酸に溶解し、濃縮した。残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィーにて精製し、標記化合物 1.72 mg を得た。

MS m/e (ESI) 317 (MH⁺-CF₃COOH)

【0199】

実施例 12. 7-(2-ブチニル)-2-エトキシ-1-メチル-8-(ピペラジン-1-イル)-1,7-ジヒドロプリン-6-オン

【化 61】



エタノールを用いて実施例 11 と同様に処理し、標記トリフルオロ酢酸塩を得た。このものを NH-シリカゲルを用いてクロマトグラフィー精製し、酢酸エチル-メタノール (20:1) 溶出分画より標記化合物を得た。

¹H-NMR (CDCl₃)

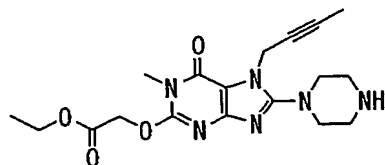
δ 1.42 (t, J=7.2Hz, 3H) 1.82 (t, J=2.4Hz, 3H) 3.02-3.06 (m, 4H) 3.40-3.42 (m, 4H) 3.46 (s, 3H) 4.51 (q, J=7.2Hz, 2H) 4.90 (q, J=2.4Hz, 2H).

MS m/e (ESI) 331 (MH⁺)

【0200】

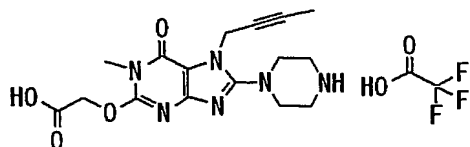
実施例 13. [7-(2-ブチニル)-1-メチル-6-オキソ-8-(ピペラジン-1-イル)-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-2-イルオキシ]酢酸エチルエステル

【化 62】



【0201】

実施例 14. 「7-(2-ブチニル)-1-メチル-6-オキソ-8-(ピペラジン-1-イル)-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-2-イルオキシ」酢酸

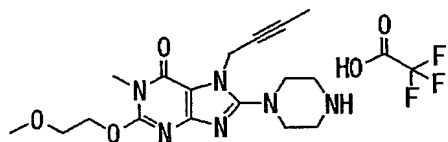
【化63】

4-[7-(2-ブチニル)-2-クロロ-1-メチル-6-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステルを用いて実施例 11 と同様に処理し、[7-(2-ブチニル)-1-メチル-6-オキソ-8-(ピペラジン-1-イル)-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-2-イルオキシ]酢酸エチルエステル トリフルオロ酢酸塩と、[7-(2-ブチニル)-1-メチル-6-オキソ-8-(ピペラジン-1-イル)-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-2-イルオキシ]酢酸 トリフルオロ酢酸塩[MS m/e (ESI) 361(MH⁺-CF₃COOH)]を得た。[7-(2-ブチニル)-1-メチル-6-オキソ-8-(ピペラジン-1-イル)-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-2-イルオキシ]酢酸エチルエステル トリフルオロ酢酸塩は、NH-シリカゲルを用いてクロマトグラフィー精製し、酢酸エチル-メタノール(20:1)溶出分画より[7-(2-ブチニル)-1-メチル-6-オキソ-8-(ピペラジン-1-イル)-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-2-イルオキシ]酢酸エチルエステル [¹H-NMR(CDCl₃) δ 1.29 (t, J=7.2Hz, 3H) 1.83 (t, J=2.4Hz, 3H) 3.02-3.06 (m, 4H) 3.38-3.41 (m, 4H) 3.55 (s, 3H) 4.22 (q, J=7.2Hz, 2H) 4.90 (q, J=2.4Hz, 2H) 5.03 (s, 2H); MS m/e (ESI) 389(MH⁺)]を得た。

【0202】

実施例 15. 7-(2-ブチニル)-2-(2-メトキシエトキシ)-1-メチル-8-(ピペラジン-1-イル)-1,7-ジヒドロプリン-6-オン トリフルオロ酢酸塩

【化 6 4】



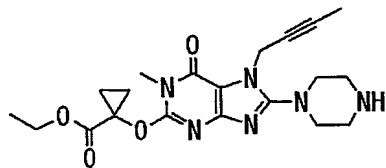
2-メトキシエタノールを用いて実施例 13 と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS m/e (ESI) 361 (MH⁺-CF₃COOH)

【0203】

実施例 16. 1-「7-(2-ブチニル)-1-メチル-6-オキソ-8-(ピペラジニ-1-イル)-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-2-イルオキシ」シクロプロパンカルボン酸エチルエステル

【化 6 5】



1-ヒドロキシシクロプロパンカルボン酸エチルエステルを用いて実施例 13 と同様に処理し標記化合物を得た。このものを NH-シリカゲルを用いてクロマトグラフィー精製し、酢酸エチル-メタノール (20:1) 溶出分画より標記化合物を得た。

¹H-NMR(CDCl₃)

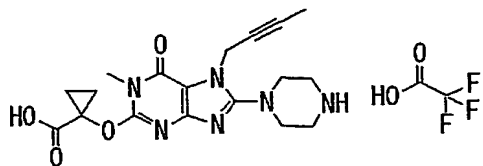
δ 1.19 (t, J=7.2Hz, 3H) 1.39-1.42 (m, 2H) 1.67-1.71 (m, 2H) 1.83 (t, J=2.4Hz, 3H) 3.02-3.05 (m, 4H) 3.37-3.40 (m, 4H) 3.49 (s, 3H) 4.14 (q, J=7.2Hz, 2H) 4.90 (q, J=2.4Hz, 2H)

MS m/e (ESI) 415 (MH⁺)

【0204】

実施例 17. 1-「7-(2-ブチニル)-1-メチル-6-オキソ-8-(ピペラジニ-1-イル)-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-2-イルオキシ」シクロプロパンカルボン酸 トリフルオロ酢酸塩

【化 66】



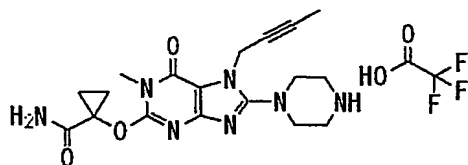
4-[7-(2-ブチニル)-2-クロロ-1-メチル-6-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル 20 mg、1-ヒドロキシシクロプロパンカルボン酸エチルエステル 20 mg を N-メチルピロリドン 0.2 ml に溶解し、水素化ナトリウム 10 mg を加えた。室温にて終夜攪拌し、反応液に 1 N-塩酸を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を濃縮し、4-[7-(2-ブチニル)-2-(1-エトキシカルボニルシクロプロポキシ)-1-メチル-6-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル 63 mg を得た。このものをエタノール 0.4 ml、5 N-水酸化ナトリウム水溶液 0.1 ml に溶解し、50°C にて終夜攪拌した。反応液に 1 N-塩酸を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を濃縮し、4-[7-(2-ブチニル)-2-(1-カルボキシシクロプロポキシ)-1-メチル-6-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル 22 mg を得た。このもの 11 mg をトリフルオロ酢酸に溶解し、濃縮した。残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィーにて精製し、標記化合物 1.64 mg を得た。

MS m/e (ESI) 387 (MH⁺-CF₃COOH)

【0205】

実施例 18. 1-[7-(2-ブチニル)-1-メチル-6-オキソ-8-(ピペラジン-1-イル)-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-2-イルオキシ]シクロプロパンカルボン酸アミド トリフルオロ酢酸塩

【化 67】



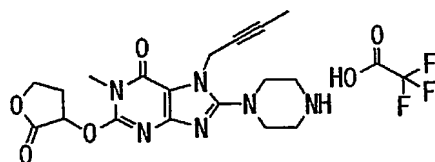
4-[7-(2-ブチニル)-2-(1-カルボキシシクロプロポキシ)-1-メチル-6-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル 11mg をテトラヒドロフラン 1ml に溶解し、トリエチルアミン 0.05ml、クロロ炭酸エチル 0.05ml を加え室温にて 15 分攪拌した。20%アンモニア水 0.1ml を加え、室温にて 15 分攪拌し、反応液に水を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を濃縮し、残渣をトリフルオロ酢酸に溶解し、濃縮した。残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィーにて精製し、標記化合物 1.18mg を得た。

MS m/e (ESI) 386 (MH⁺-CF₃COOH)

【0206】

実施例 19. 7-(2-ブチニル)-1-メチル-2-(2-オキソ-テトラヒドロフラン-3-イルオキシ)-8-(ピペラジン-1-イル)-1,7-ジヒドロプリン-6-オン トリフルオロ酢酸塩

【化 68】



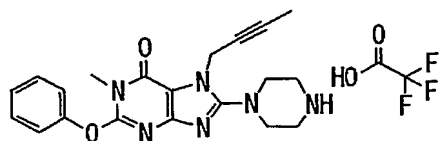
3-ヒドロキシジヒドロフラン-2-オンを用いて実施例 13 と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS m/e (ESI) 387 (MH⁺-CF₃COOH)

【0207】

実施例 20. 7-(2-ブチニル)-1-メチル-2-フェノキシ-8-(ピペラジン-1-イル)-1,7-ジヒドロプリン-6-オン トリフルオロ酢酸塩

【化 69】



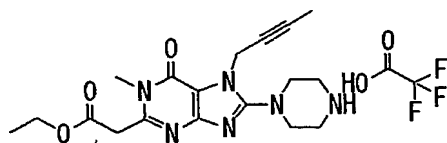
フェノールを用いて実施例 13 と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS m/e (ESI) 379 (MH⁺-CF₃COOH)

【0208】

実施例 21. 7-(2-ブチニル)-1-メチル-6-オキソ-8-(ピペラジン-1-イル)-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-2-イル 酢酸エチルエステル トリフルオロ酢酸塩

【化70】



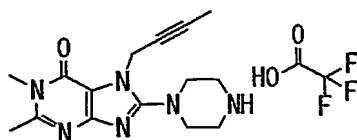
2-(*t*-ブトキシカルボニル)酢酸エチルエステルを用いて実施例 13 と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS m/e (ESI) 373 (MH⁺-CF₃COOH)

【0209】

実施例 22. 7-(2-ブチニル)-1,2-ジメチル-8-(ピペラジン-1-イル)-1,7-ジヒドロプリン-6-オン トリフルオロ酢酸塩

【化71】



4-[7-(2-ブチニル)-2-クロロ-1-メチル-6-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸 *t*-ブチルエステル 8 mg、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム 2 mg をジオキサン 0.2 ml に溶解し、メチルジメチルクロリド (1.5 モルテトラヒドロフラン溶液) 0.2 ml を加え、50℃にて 0.5 時間攪拌した。反応液を濃縮し、残渣をトリフルオロ酢酸に溶解し、濃縮した。残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィーにて精製し、標記化合物 4.56 mg を得た。

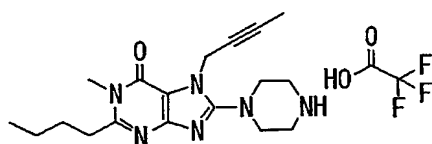
MS m/e (ESI) 301 (MH⁺-CF₃COOH)

【0210】

実施例 23. 7-(2-ブチニル)-1-メチル-2-ブチル-8-(ピペラ

ジン-1-イル)-1,7-ジヒドロプリン-6-オン トリフルオロ酢酸塩

【化72】



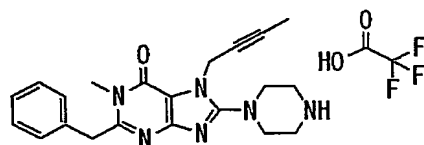
4-[7-(2-ブチニル)-2-クロロ-1-メチル-6-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル 8 mg、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム 2 mg をジオキサン 0.2 ml に溶解し、ブチルマグネシウムクロリド 0.5 ml (2.0 モルジエチルエーテル溶液) とジンククロリド 2 ml (0.5 モルテトラヒドロフラン溶液) をあらかじめ混合した溶液 0.3 ml を加え、50°C にて 5 時間撹拌した。反応液を濃縮し、残渣をトリフルオロ酢酸に溶解し、濃縮した。残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィーにて精製し、標記化合物 3.38 mg を得た。

MS m/e (ESI) 343 (MH⁺-CF₃COOH)

【0211】

実施例 24. 7-(2-ブチニル)-1-メチル-2-ベンジル-8-(ピペラジン-1-イル)-1,7-ジヒドロプリン-6-オン トリフルオロ酢酸塩

【化73】



ベンジルマグネシウムクロリド 0.5 ml (2.0 モルジエチルエーテル溶液) とジンククロリド 2 ml (0.5 モルテトラヒドロフラン溶液) をあらかじめ混合した溶液を用いて実施例 23 と同様に処理し、標記化合物を得た。

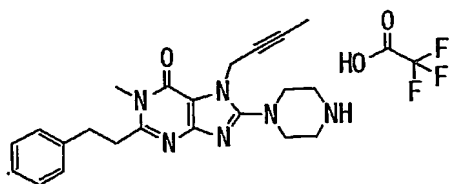
MS m/e (ESI) 377 (MH⁺-CF₃COOH)

【0212】

実施例 25. 7-(2-ブチニル)-1-メチル-2-(2-フェネチル)-8-(ピペラジン-1-イル)-1,7-ジヒドロプリン-6-オン トリフル

オロ酢酸塩

【化 7 4】



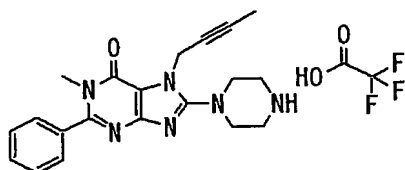
フェネチルマグネシウムクロリド 0.5 ml (2.0 モルジエチルエーテル溶液) とジンククロリド 2 ml (0.5 モルテトラヒドロフラン溶液) をあらかじめ混合した溶液を用いて実施例 23 と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS m/e (ESI) 391 (MH⁺-CF₃COOH)

【0213】

実施例 26. 7-(2-ブチニル)-1-メチル-2-フェニル-8-(ピペラジン-1-イル)-1,7-ジヒドロプリン-6-オン トリフルオロ酢酸塩

【化 7 5】



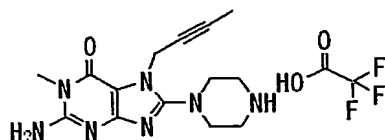
4-[7-(2-ブチニル)-2-クロロ-1-メチル-6-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル] ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル 10 mg、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム 2 mg、フェニルトリブチルチン 20 mg をジオキサン 0.2 ml に溶解し、80℃にて5時間攪拌した。反応液を濃縮し、残渣をトリフルオロ酢酸に溶解し、濃縮した。残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィーにて精製し、標記化合物 4.62 mg を得た。

MS m/e (ESI) 363 (MH⁺-CF₃COOH)

【0214】

実施例 27. 7-(2-ブチニル)-1-メチル-2-アミノ-8-(ピペラジン-1-イル)-1,7-ジヒドロプリン-6-オン トリフルオロ酢酸塩

【化 76】



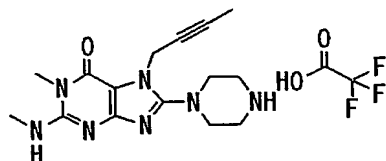
4-[7-(2-ブチニル)-2-クロロ-1-メチル-6-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル] ピペラジーン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル 8 mg を 20% アンモニア水溶液 0.2 ml に溶解し、80℃にて5時間攪拌した。反応液を濃縮し、残渣をトリフルオロ酢酸に溶解し、濃縮した。残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィーにて精製し、標記化合物 3.82 mg を得た。

MS m/e (ESI) 302 (MH⁺-CF₃COOH)

【0215】

実施例 28. 7-(2-ブチニル)-1-メチル-2-メチルアミノ-(8-ピペラジーン-1-イル)-1,7-ジヒドロプリン-6-オン トリフルオロ酢酸塩

【化 77】



4-[7-(2-ブチニル)-2-クロロ-1-メチル-6-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル] ピペラジーン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル 8 mg を 40% メチルアミン水溶液 0.2 ml に溶解し、80℃にて5時間攪拌した。反応液を濃縮し、残渣をトリフルオロ酢酸に溶解し、濃縮した。残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィーにて精製し、標記化合物 6.95 mg を得た。

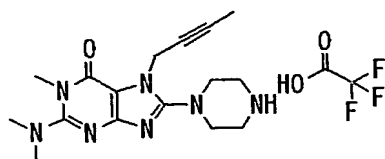
MS m/e (ESI) 316 (MH⁺-CF₃COOH)

【0216】

実施例 29. 7-(2-ブチニル)-1-メチル-2-ジメチルアミノ-8-(ピペラジーン-1-イル)-1,7-ジヒドロプリン-6-オン トリフルオロ

酢酸塩

【化78】



4-[7-(2-ブチニル)-2-クロロ-1-メチル-6-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジーン-1-カルボン酸-tert-ブチルエステル 8 mg を 40% ジメチルアミン水溶液 0.2 ml に溶解し、80℃にて5時間攪拌した。反応液を濃縮し、残渣をトリフルオロ酢酸に溶解し、濃縮した。残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィーにて精製し、標記化合物 6.95 mg を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)

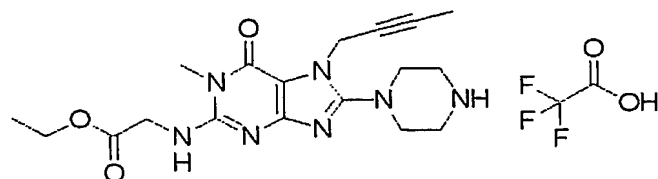
δ 1.82 (t, $J=2.4\text{Hz}$, 3H) 2.83 (s, 3H) 3.02-3.05 (m, 4H) 3.39-3.42 (m, 4H) 3.56 (s, 3H) 4.90 (d, $J=2.4\text{Hz}$, 2H)

MS m/e (ESI) 330 ($\text{MH}^+-\text{CF}_3\text{COOH}$)

【0217】

実施例 30. 「7-(2-ブチニル)-1-メチル-6-オキソ-8-(ピペラジーン-1-イル)-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-2-イルアミノ」酢酸エチルエステル トリフルオロ酢酸塩

【化79】



4-[7-(2-ブチニル)-2-クロロ-1-メチル-6-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジーン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル 10 mg を 1-メチル-2-ピロリドン 0.15 ml に溶解し、グリシンエチルエステル 塩酸塩 15 mg、トリエチルアミン 50 μl を加えた。80℃にて12時間攪拌した後、窒素ガスを吹き付けて反応液を濃縮した。この残

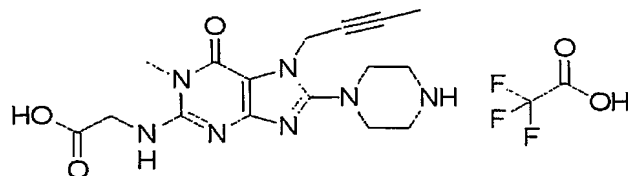
渣をトリフルオロ酢酸 0.40 ml に溶解し、窒素ガスを吹き付けて濃縮した。
 残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィーにて精製し、標記化合物 7.60 mg
 を得た。

MS m/e (ESI) 388 (MH⁺-CF₃COOH)

【0218】

実施例 31. 「7-(2-ブチニル)-1-メチル-6-オキソ-8-(ピペラジン-1-イル)-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-2-イルアミノ」酢酸
トリフルオロ酢酸塩

【化 80】



4-「7-(2-ブチニル)-2-クロロ-1-メチル-6-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル」ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル 6 mg を 1-メチル-2-ピロリドン 0.15 ml に溶解し、グリシン t-ブチルエステル 塩酸塩 15 mg、トリエチルアミン 50 μl を加えた。
 80℃にて12時間攪拌した後、窒素ガスを吹き付けて反応液を濃縮した。この
 残渣をトリフルオロ酢酸 0.40 ml に溶解し、窒素ガスを吹き付けて濃縮した。
 残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィーにて精製し、標記化合物 2.36 mg
 を得た。

MS m/e (ESI) 360 (MH⁺-CF₃COOH)

【0219】

実施例 32. 「N-「7-(2-ブチニル)-1-メチル-6-オキソ-8-(ピペラジン-1-イル)-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-2-イル」メチルアミノ」酢酸エチルエステル トリフルオロ酢酸塩

CCOC(=O)CN1C=NC2=C1N(CCN2C3=CC=CC=C3)C4=CC=CC=C4

MS m/e (ESI) 402 (MH⁺-CF₃COOH)

実施例 33. (S) - 1 - [7 - (2 - ブチニル) - 1 - メチル - 6 - オキソ
- 8 - (ピペラジン - 1 - イル) - 6 , 7 - ジヒドロ - 1 H - プリン - 2 - イル
] ピロリジン - 2 - カルボン酸メチルエステル トリフルオロ酢酸塩

CN1CCCC1C2=NC(=O)N(C)C(=O)N2C3=NC(=N4C(=N3)N(CCC#CC)CC4)N5CCNCC5C(=O)OC

MS m/e (ESI) 414 (MH⁺-CF₃COOH)

実施例 34. 「N-「7-(2-ブチニル)-1-メチル-6-オキソ-8-
(ピペラジン-1-イル)-6, 7-ジヒドロ-1H-プリン-2-イル」メチ
ルアミノ」酢酸 トリフルオロ酢酸塩

CC1=NC(=O)N(C)C(=N1)N2C(=N3C(=N2)N(CCN3C(=O)O)C4C#CC5CCNCC5)C6CCNCC6C(F)(F)C(=O)O

出証特 2 0 0 3 - 3 0 9 6 4 1 5

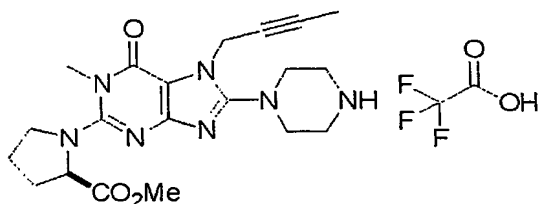
理し、標記化合物 3. 16 mg を得た。

MS m/e (ESI) 374 (MH⁺-CF₃COOH)

【0222】

実施例 35. (R)-1-[7-(2-ブチニル)-1-メチル-6-オキソ-8-(ピペラジン-1-イル)-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-2-イル]ピロリジン-2-カルボン酸メチルエステル トリフルオロ酢酸塩

【化84】



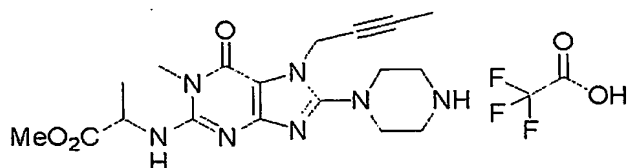
D-プロリンメチルエステル 塩酸塩を用いて実施例 30 と同様に処理し、標記化合物 0. 74 mg を得た。

MS m/e (ESI) 414 (MH⁺-CF₃COOH)

【0223】

実施例 36. 2-[7-(2-ブチニル)-1-メチル-6-オキソ-8-(ピペラジン-1-イル)-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-2-イルアミノ]プロピオン酸メチルエステル トリフルオロ酢酸塩

【化85】



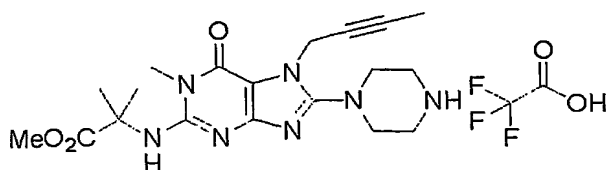
D,L-アラニンメチルエステル 塩酸塩を用いて実施例 30 と同様に処理し、標記化合物 1. 20 mg を得た。

MS m/e (ESI) 388 (MH⁺-CF₃COOH)

【0224】

実施例 37. 2-[7-(2-ブチニル)-1-メチル-6-オキソ-8-(ピペラジン-1-イル)-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-2-イルアミノ]-2-メチルプロピオン酸メチルエステル トリフルオロ酢酸塩

【化 86】



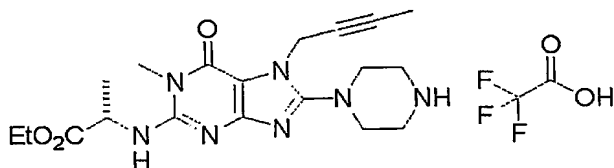
2-アミノイソブチル酸メチルエステル 塩酸塩を用いて実施例 30 と同様に処理し、標記化合物 1. 18 mg を得た。

MS m/e (ESI) 402 (MH⁺-CF₃COOH)

【0225】

実施例 38. (S)-2-[7-(2-ブチニル)-1-メチル-6-オキソ-8-(ピペラジン-1-イル)-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-2-イルアミノ] プロピオン酸エチルエステル トリフルオロ酢酸塩

【化 87】



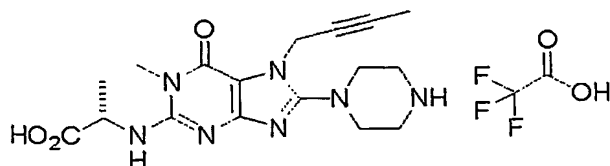
L-アラニンエチルエステル 塩酸塩を用いて実施例 30 と同様に処理し、標記化合物 2. 38 mg を得た。

MS m/e (ESI) 402 (MH⁺-CF₃COOH)

【0226】

実施例 39. (S)-2-[7-(2-ブチニル)-1-メチル-6-オキソ-8-(ピペラジン-1-イル)-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-2-イルアミノ] プロピオン酸 トリフルオロ酢酸塩

【化 88】



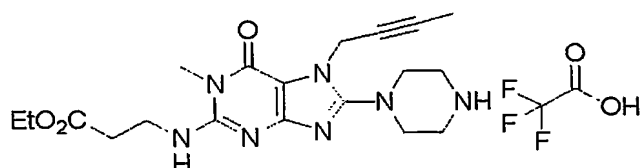
L-アラニン t-ブチルエステル 塩酸塩を用いて実施例 30 と同様に処理し、標記化合物 0. 76 mg を得た。

MS m/e (ESI) 374 (MH⁺-CF₃COOH)

【0227】

実施例 40. 3-[7-(2-ブチニル)-1-メチル-6-オキソ-8-(
 ピペラジニン-1-イル)-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-2-イルアミノ]
 プロピオン酸エチルエステル トリフルオロ酢酸塩

【化89】



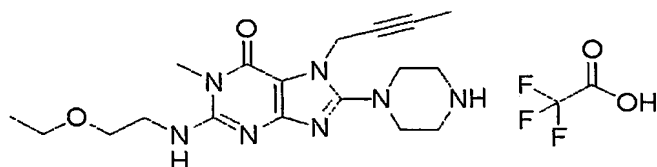
β -アラニンエチルエステル 塩酸塩を用いて実施例 30 と同様に処理し、標記
 化合物 0.85 mg を得た。

MS m/e (ESI) 402 ($MH^+ - CF_3COOH$)

【0228】

実施例 41. 7-(2-ブチニル)-2-(2-エトキシエチルアミノ)-1-
 -メチル-8-(ピペラジニン-1-イル)-1,7-ジヒドロプリン-6-オ
 ン トリフルオロ酢酸塩

【化90】



4-[7-(2-ブチニル)-2-クロロ-1-メチル-6-オキソ-6,7-
 ジヒドロ-1H-プリン-8-イル] ピペラジニン-1-カルボン酸 t-ブチ
 ルエステル 10 mg を 1-メチル-2-ピロリドン 0.15 ml に溶解し、2-
 エトキシエチルアミン 20 μ l を加えた。80℃にて12時間攪拌した後、窒素
 ガスを吹き付けて反応液を濃縮した。この残渣をトリフルオロ酢酸 0.40 ml
 に溶解し、窒素ガスを吹き付けて濃縮した。残渣を逆相系高速液体クロマトグラ
 フィーにて精製し、標記化合物 6.95 mg を得た。

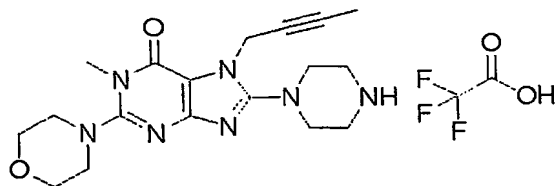
MS m/e (ESI) 374 ($MH^+ - CF_3COOH$)

【0229】

実施例 42. 7-(2-ブチニル)-1-メチル-2-(モルホリン-4-イ

ル) - 8 - (ピペラジン-1-イル) - 1, 7-ジヒドロプリン-6-オン
トリフルオロ酢酸塩

【化 9 1】



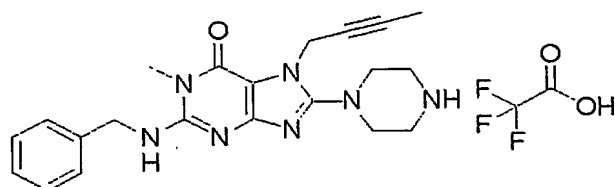
モルホリンを用いて実施例 4 1 と同様に処理し、標記化合物 7. 3 1 m g を得た。

MS m/e (ESI) 372 (MH⁺-CF₃COOH)

【0 2 3 0】

実施例 4 3. 2-ベンジルアミノ-7-(2-ブチニル)-1-メチル-8-
(ピペラジン-1-イル)-1, 7-ジヒドロプリン-6-オン トリフルオ
ロ酢酸塩

【化 9 2】



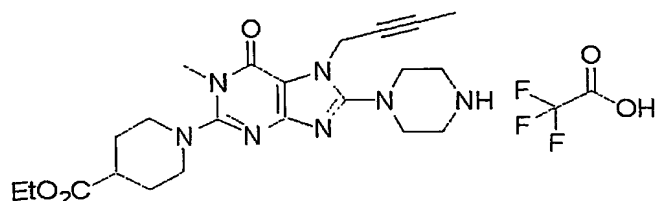
ベンジルアミンを用いて実施例 4 1 と同様に処理し、標記化合物 8. 4 0 m g を得た。

MS m/e (ESI) 392 (MH⁺-CF₃COOH)

【0 2 3 1】

実施例 4 4. 1-[7-(2-ブチニル)-1-メチル-6-オキソ-8-
(ピペラジン-1-イル)-6, 7-ジヒドロ-1H-プリン-2-イル] ピペリ
ジン-4-カルボン酸エチルエステル トリフルオロ酢酸塩

【化 9 3】



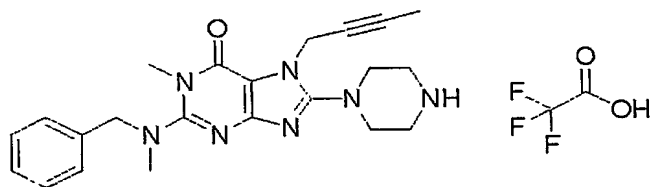
イソニペコチン酸エチルエステルを用いて実施例 4 1 と同様に処理し、標記化合物 7. 43 mg を得た。

MS m/e (ESI) 442 (MH⁺-CF₃COOH)

【0 2 3 2】

実施例 4 5. 2-(N-ベンジルメチルアミノ)-7-(2-ブチニル)-1-メチル-8-(ピペラジン-1-イル)-1,7-ジヒドロプリン-6-オン
トリフルオロ酢酸塩

【化 9 4】



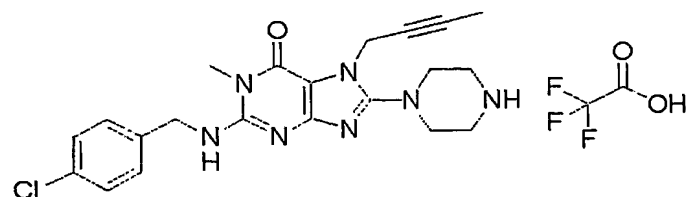
N-メチルベンジルアミンを用いて実施例 4 1 と同様に処理し、標記化合物 2. 38 mg を得た。

MS m/e (ESI) 406 (MH⁺-CF₃COOH)

【0 2 3 3】

実施例 4 6. 7-(2-ブチニル)-2-(4-クロロベンジルアミノ)-1-メチル-8-(ピペラジン-1-イル)-1,7-ジヒドロプリン-6-オン
トリフルオロ酢酸塩

【化 9 5】



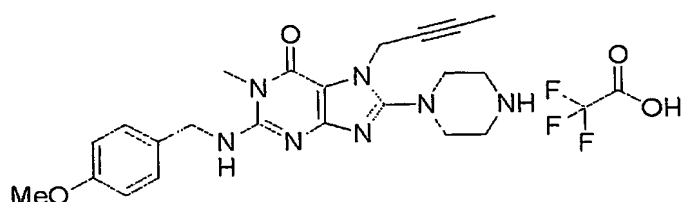
4-クロロベンジルアミンを用いて実施例 41 と同様に処理し、標記化合物 2
 . 84 mg を得た。

MS m/e (ESI) 426 (MH⁺-CF₃COOH)

【0234】

実施例 47. 7-(2-ブチニル)-2-(4-メトキシベンジルアミノ)-
1-メチル-8-(ピペラジン-1-イル)-1,7-ジヒドロプリン-6-
オン トリフルオロ酢酸塩

【化 96】



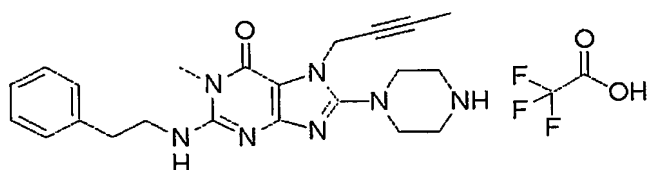
4-メトキシベンジルアミンを用いて実施例 41 と同様に処理し、標記化合物
 3. 77 mg を得た。

MS m/e (ESI) 422 (MH⁺-CF₃COOH)

【0235】

実施例 48. 7-(2-ブチニル)-1-メチル-2-(2-フェニルエチル
アミノ)-8-(ピペラジン-1-イル)-1,7-ジヒドロプリン-6-
オン トリフルオロ酢酸塩

【化 97】



フェネチルアミンを用いて実施例 41 と同様に処理し、標記化合物 2. 70 mg
 g を得た。

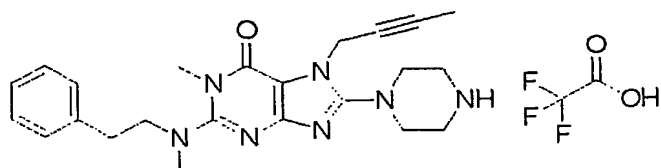
MS m/e (ESI) 406 (MH⁺-CF₃COOH)

【0236】

実施例 49. 7-(2-ブチニル)-1-メチル-2-[N-(2-フェニル
エチル)メチルアミノ]-8-(ピペラジン-1-イル)-1,7-ジヒドロ-

プリン-6-オン トリフルオロ酢酸塩

【化98】



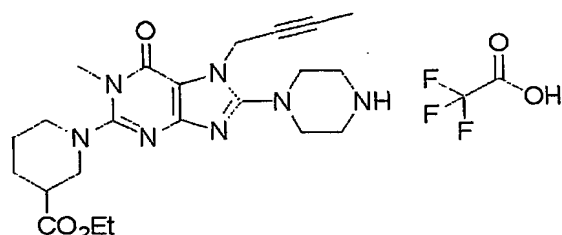
N-メチルフェネチルアミンを用いて実施例41と同様に処理し、標記化合物2.17mgを得た。

MS m/e (ESI) 420 (MH⁺-CF₃COOH)

【0237】

実施例50. 1-[7-(2-ブチニル)-1-メチル-6-オキソ-8-(ピペラジン-1-イル)-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-2-イル]ピペリジン-3-カルボン酸エチルエステル トリフルオロ酢酸塩

【化99】



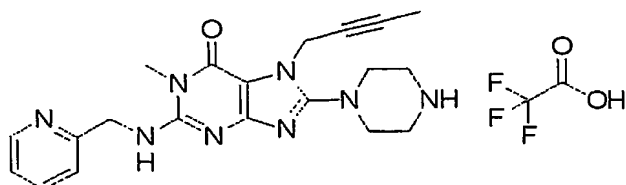
ニペコチン酸エチルエステルを用いて実施例41と同様に処理し、標記化合物2.93mgを得た。

MS m/e (ESI) 442 (MH⁺-CF₃COOH)

【0238】

実施例51. 7-(2-ブチニル)-1-メチル-8-(ピペラジン-1-イル)-2-(ピリジン-2-イルメチルアミノ)-1,7-ジヒドロプリン-6-オン トリフルオロ酢酸塩

【化100】



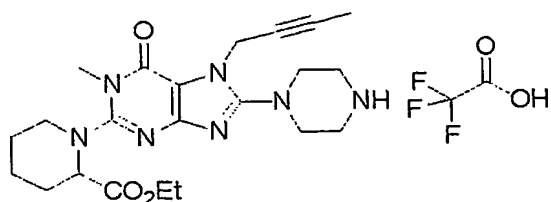
2-アミノメチルピリジンを用いて実施例 41 と同様に処理し、標記化合物 1.
62 mg を得た。

MS m/e (ESI) 393 (MH⁺-CF₃COOH)

【0239】

実施例 52. 1-[7-(2-ブチニル)-1-メチル-6-オキソ-8-(
ピペラジン-1-イル)-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-2-イル] ピペリ
ジン-2-カルボン酸エチルエステル トリフルオロ酢酸塩

【化101】



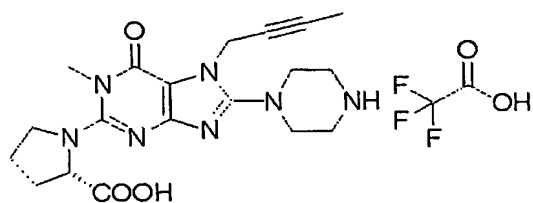
ピペコリン酸エチルエステルを用いて実施例 41 と同様に処理し、標記化合物 0.
97 mg を得た。

MS m/e (ESI) 442 (MH⁺-CF₃COOH)

【0240】

実施例 53. (S)-1-[7-(2-ブチニル)-1-メチル-6-オキシ
-8-(ピペラジン-1-イル)-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-2-イル
] ピロリジン-2-カルボン酸 トリフルオロ酢酸塩

【化102】



L-プロリン t-ブチルエステルを用いて実施例 41 と同様に処理し、標記化
合物 4. 07 mg を得た。

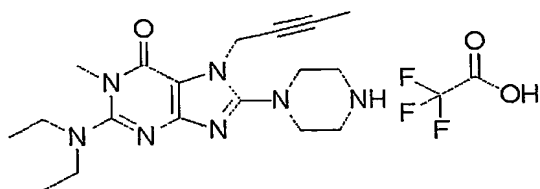
MS m/e (ESI) 400 (MH⁺-CF₃COOH)

【0241】

実施例 54. 7-(2-ブチニル)-2-ジエチルアミノ-1-メチル-8-

(ピペラジン-1-イル) - 1, 7-ジヒドロプリン-6-オン トリフルオロ酢酸塩

【化103】



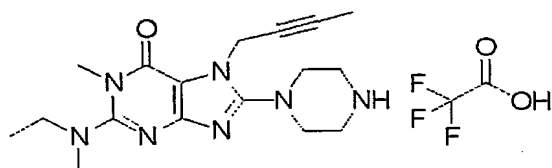
ジエチルアミンを用いて実施例 41 と同様に処理し、標記化合物 2. 24 mg を得た。

MS m/e (ESI) 358 (MH⁺-CF₃COOH)

【0242】

実施例 55. 7-(2-ブチニル)-2-(N-エチルメチルアミノ)-1-メチル-8-(ピペラジン-1-イル)-1, 7-ジヒドロプリン-6-オン トリフルオロ酢酸塩

【化104】



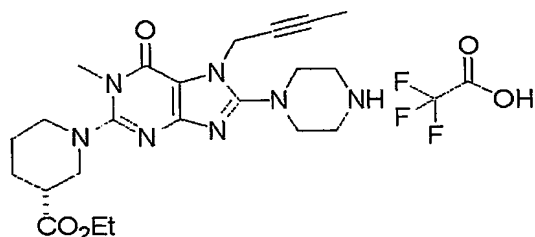
N-エチルメチルアミンを用いて実施例 41 と同様に処理し、標記化合物 3. 27 mg を得た。

MS m/e (ESI) 344 (MH⁺-CF₃COOH)

【0243】

実施例 56. (R)-1-[7-(2-ブチニル)-1-メチル-6-オキソ-8-(ピペラジン-1-イル)-6, 7-ジヒドロ-1H-プリン-2-イル] ピペリジン-3-カルボン酸エチルエステル トリフルオロ酢酸塩

【化105】



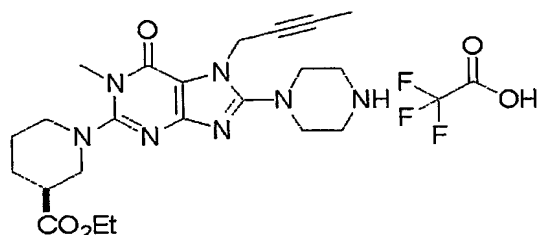
(R) - ニペコチン酸エチルエステルを用いて実施例 41 と同様に処理し、標記化合物 0.87 mg を得た。

MS m/e (ESI) 442 (MH⁺-CF₃COOH)

【0244】

実施例 57. (S) - 1 - [7 - (2 - ブチニル) - 1 - メチル - 6 - オキソ - 8 - (ピペラジニン - 1 - イル) - 6, 7 - ジヒドロ - 1 H - プリン - 2 - イル] ピペリジン - 3 - カルボン酸エチルエステル トリフルオロ酢酸塩

【化106】



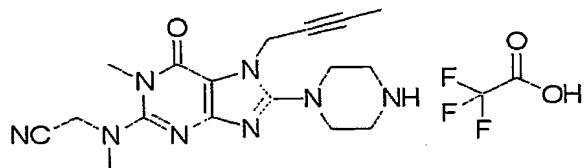
(L) - ニペコチン酸エチルエステルを用いて実施例 41 と同様に処理し、標記化合物 2.94 mg を得た。

MS m/e (ESI) 442 (MH⁺-CF₃COOH)

【0245】

実施例 58. [N - [7 - (2 - ブチニル) - 1 - メチル - 6 - オキソ - 8 - (ピペラジニン - 1 - イル) - 6, 7 - ジヒドロ - 1 H - プリン - 2 - イル] メチルアミノ] アセトニトリル トリフルオロ酢酸塩

【化107】



メチルアミノアセトニトリルを用いて実施例 41 と同様に処理し、標記化合物 1

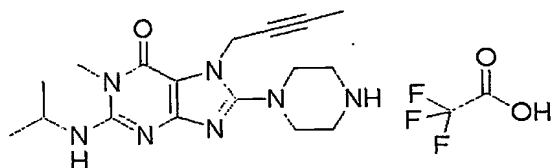
. 00mgを得た。

MS m/e (ESI) 355 (MH⁺-CF₃COOH)

【0246】

実施例 59. 7-(2-ブチニル)-2-イソプロピルアミノ-1-メチル-8-(ピペラジニン-1-イル)-1,7-ジヒドロプリン-6-オン トリフルオロ酢酸塩

【化108】



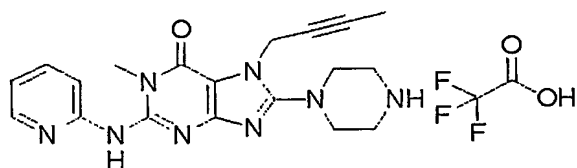
4-[7-(2-ブチニル)-2-クロロ-1-メチル-6-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジニン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル6mgを1-メチル-2-ピロリドン0.15mlに溶解し、イソプロピルアミン50μlを加えた。60℃にて5時間攪拌した後、窒素ガスを吹き付けて反応液を濃縮した。残渣をトリフルオロ酢酸0.40mlに溶解し、窒素ガスを吹き付けて濃縮した。残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィーにて精製し、標記化合物2.28mgを得た。

MS m/e (ESI) 344 (MH⁺-CF₃COOH)

【0247】

実施例 60. 7-(2-ブチニル)-1-メチル-8-(ピペラジニン-1-イル)-2-(ピリジン-2-イルアミノ)-1,7-ジヒドロプリン-6-オン トリフルオロ酢酸塩

【化109】



4-[7-(2-ブチニル)-2-クロロ-1-メチル-6-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジニン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル6mgを1-メチル-2-ピロリドン0.15mlに溶解し、2-ア

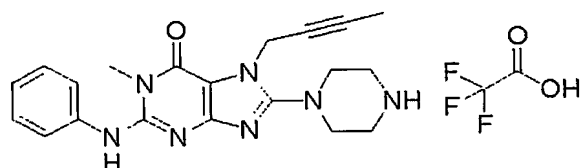
ミノピリジン 50 μ l を加えた。110℃にて12時間攪拌した後、窒素ガスを吹き付けて反応液を濃縮した。この残渣をトリフルオロ酢酸 0.40 ml に溶解し、窒素ガスを吹き付けて濃縮した。残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィーにて精製し、標記化合物 0.10 mg を得た。

MS m/e (ESI) 379 (MH⁺-CF₃COOH)

【0248】

実施例 61. 7-(2-ブチニル)-1-メチル-2-フェニルアミノ-8-(ピペラジニン-1-イル)-1,7-ジヒドロプリン-6-オン トリフルオロ酢酸塩

【化110】



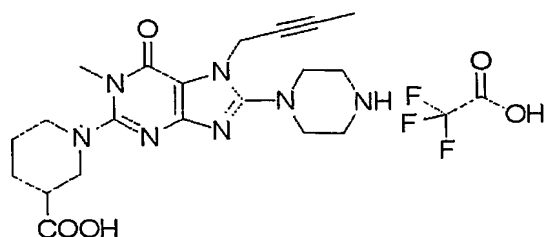
4-[7-(2-ブチニル)-2-クロロ-1-メチル-6-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジニン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル 6 mg を 1-メチル-2-ピロリドン 0.15 ml に溶解し、アニリン 100 μ l を加えた。110℃にて12時間攪拌した後、窒素ガスを吹き付けて反応液を濃縮した。この残渣をトリフルオロ酢酸 0.40 ml に溶解し、窒素ガスを吹き付けて濃縮した。残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィーにて精製し、標記化合物 3.23 mg を得た。

MS m/e (ESI) 378 (MH⁺-CF₃COOH)

【0249】

実施例 62. 1-[7-(2-ブチニル)-1-メチル-6-オキソ-8-(ピペラジニン-1-イル)-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-2-イル]ピペラジニン-3-カルボン酸 トリフルオロ酢酸塩

【化111】



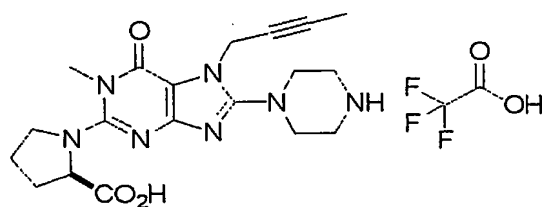
4-[7-(2-ブチニル)-2-クロロ-1-メチル-6-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル 6 mg を 1-メチル-2-ピロリドン 0.15 ml に溶解し、ニペコチン酸エチルエステル 20 μ l を加えた。80℃にて12時間攪拌した後、窒素ガスを吹き付けて反応液を濃縮した。この残渣をエタノール 0.20 ml、5N-水酸化ナトリウム水溶液 0.20 ml に溶解した。室温にて5時間攪拌した後、窒素ガスを吹き付けて反応液を濃縮した。この残渣をトリフルオロ酢酸 0.40 ml に溶解し、窒素ガスを吹き付けて濃縮した。残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィーにて精製し、標記化合物 1.92 mg を得た。

MS m/e (ESI) 414 (MH⁺-CF₃COOH)

【0250】

実施例 63. (R)-1-[7-(2-ブチニル)-1-メチル-6-オキソ-8-(ピペラジン-1-イル)-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-2-イル]ピロリジン-2-カルボン酸 トリフルオロ酢酸塩

【化112】



4-[7-(2-ブチニル)-2-クロロ-1-メチル-6-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル 6 mg を 1-メチル-2-ピロリドン 0.15 ml に溶解し、D-ブロリンメチルエステル 塩酸塩 15 mg、トリエチルアミン 50 μ l を加えた。80℃にて12時間攪拌した後、窒素ガスを吹き付けて反応液を濃縮した。この

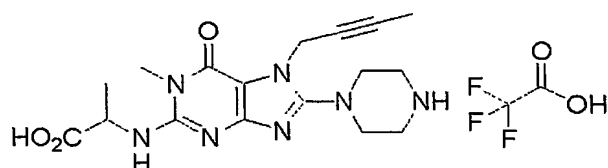
残渣をエタノール 0.20 ml、5 N-水酸化ナトリウム水溶液 0.20 ml に溶解した。室温にて 5 時間攪拌した後、窒素ガスを吹き付けて反応液を濃縮した。この残渣をトリフルオロ酢酸 0.40 ml に溶解し、窒素ガスを吹き付けて濃縮した。残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィーにて精製し、標記化合物 3.42 mg を得た。

MS m/e (ESI) 400 (MH⁺-CF₃COOH)

【0251】

実施例 64. 2-[7-(2-ブチニル)-1-メチル-6-オキソ-8-(ピペラジニン-1-イル)-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-2-イルアミノ]プロピオン酸 トリフルオロ酢酸塩

【化113】



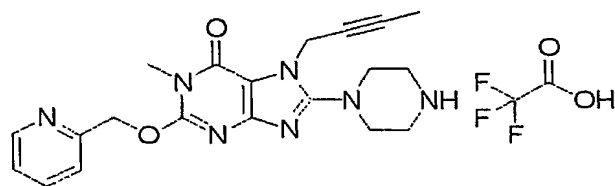
D,L-アラニンメチルエステル 塩酸塩を用いて実施例 63 と同様に処理し、標記化合物 1.12 mg を得た。

MS m/e (ESI) 374 (MH⁺-CF₃COOH)

【0252】

実施例 65. 7-(2-ブチニル)-1-メチル-8-(ピペラジニン-1-イル)-2-(ピリジン-2-イルメチルオキシ)-1,7-ジヒドロプリン-6-オン トリフルオロ酢酸塩

【化114】



4-[7-(2-ブチニル)-2-クロロ-1-メチル-6-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジニン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル 6 mg を 1-メチル-2-ピロリドン 0.15 ml に溶解し、ピリジ

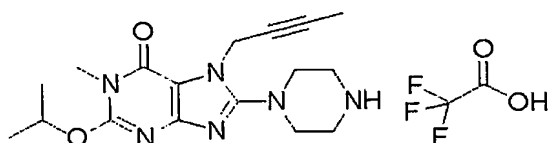
ン-2-イルメタノール 25 μ l、水素化ナトリウム 5 mg を加えた。室温にて 5 時間攪拌した後、窒素ガスを吹き付けて反応液を濃縮した。この残渣をトリフルオロ酢酸 0.40 ml に溶解し、窒素ガスを吹き付けて濃縮した。残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィーにて精製し、標記化合物 0.58 mg を得た。

MS m/e (ESI) 394 (MH⁺-CF₃COOH)

【0253】

実施例 66. 7-(2-ブチニル)-2-イソプロポキシ-1-メチル-8-(ピペラジン-1-イル)-1,7-ジヒドロプリン-6-オン トリフルオロ酢酸塩

【化 115】



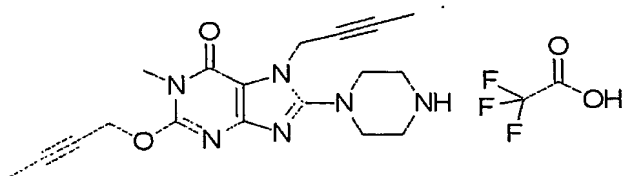
4-[7-(2-ブチニル)-2-クロロ-1-メチル-6-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル 6 mg を 1-メチル-2-ピロリドン 0.15 ml に溶解し、イソプロパノール 0.10 ml、水素化ナトリウム 5 mg を加えた。室温にて 5 時間攪拌した後、反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルにて抽出し、有機層を濃縮した。残渣をトリフルオロ酢酸 0.40 ml に溶解し、窒素ガスを吹き付けて濃縮した。残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィーにて精製し、標記化合物 2.68 mg を得た。

MS m/e (ESI) 345 (MH⁺-CF₃COOH)

【0254】

実施例 67. 7-(2-ブチニル)-2-(2-ブチニルオキシ)-1-メチル-8-(ピペラジン-1-イル)-1,7-ジヒドロプリン-6-オン トリフルオロ酢酸塩

【化 116】



2-ブチン-1-オールを用いて実施例 66 と同様に処理し、標記化合物 3.

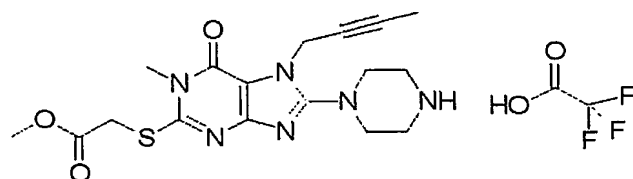
40 mg を得た。

MS m/e (ESI) 355 (MH⁺-CF₃COOH)

【0255】

実施例 68. 「7-(2-ブチニル)-1-メチル-6-オキソ-8-(ピペラジニン-1-イル)-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-2-イルスルファニル」酢酸メチルエステル トリフルオロ酢酸塩

【化 117】



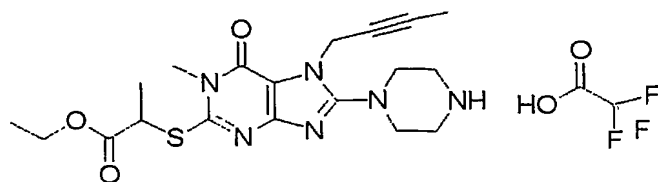
4-[7-(2-ブチニル)-2-クロロ-1-メチル-6-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジニン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル 6 mg を 1-メチル-2-ピロリドン 0.15 ml に溶解し、メルカプト酢酸メチルエステル 20 μl、炭酸カリウム 6 mg を加え、室温にて 5 時間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を濃縮し、残渣をトリフルオロ酢酸 0.40 ml に溶解し、窒素ガスを吹き付けて濃縮した。残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィーにて精製し、標記化合物 4.83 mg を得た。

MS m/e (ESI) 391 (MH⁺-CF₃COOH)

【0256】

実施例 69. 2-[7-(2-ブチニル)-1-メチル-6-オキソ-8-(ピペラジニン-1-イル)-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-2-イルスルファニル]プロピオン酸エチルエステル トリフルオロ酢酸塩

【化118】



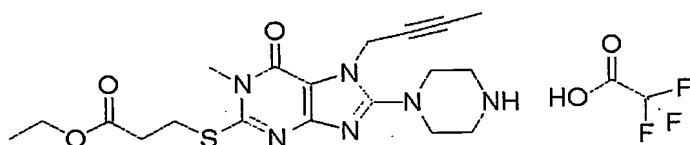
2-メルカプトプロピオン酸エチルエステルを用いて実施例68と同様に処理し、標記化合物4.30mgを得た。

MS m/e (ESI) 419 (MH⁺-CF₃COOH)

【0257】

実施例70. 3-[7-(2-ブチニル)-1-メチル-6-オキソ-8-(ピペラジン-1-イル)-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-2-イルスルフェニル]プロピオン酸エチルエステル トリフルオロ酢酸塩

【化119】



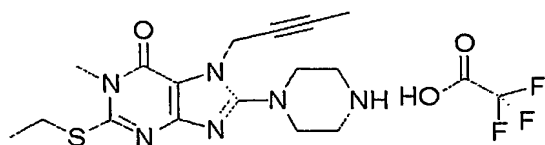
3-メルカプトプロピオン酸エチルエステルを用いて実施例68と同様に処理し、標記化合物3.75mgを得た。

MS m/e (ESI) 419 (MH⁺-CF₃COOH)

【0258】

実施例71. 7-(2-ブチニル)-2-エチルスルファニル-1-メチル-8-(ピペラジン-1-イル)-1,7-ジヒドロプリン-6-オン トリフルオロ酢酸塩

【化120】



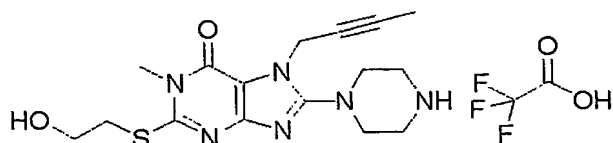
エタンチオールを用いて実施例68と同様に処理し、標記化合物4.70mgを得た。

MS m/e (ESI) 347 (MH⁺-CF₃COOH)

【0259】

実施例 72. 7-(2-ブチニル)-2-(2-ヒドロキシエチルスルファニル)-1-メチル-8-(ピペラジン-1-イル)-1,7-ジヒドロプリン-6-オン トリフルオロ酢酸塩

【化121】



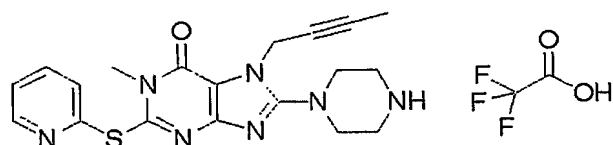
2-メルカプトエタノールを用いて実施例 68 と同様に処理し、標記化合物 3 . 57 mg を得た。

MS m/e (ESI) 363 (MH⁺-CF₃COOH)

【0260】

実施例 73. 7-(2-ブチニル)-1-メチル-8-(ピペラジン-1-イル)-2-(ピリジン-2-イルスルファニル)-1,7-ジヒドロプリン-6-オン トリフルオロ酢酸塩

【化122】



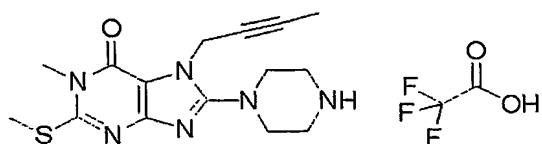
2-メルカプトピリジンを用いて実施例 68 と同様に処理し、標記化合物 4 . 66 mg を得た。

MS m/e (ESI) 396 (MH⁺-CF₃COOH)

【0261】

実施例 74. 7-(2-ブチニル)-1-メチル-2-メチルスルファニル-8-(ピペラジン-1-イル)-1,7-ジヒドロプリン-6-オン トリフルオロ酢酸塩

【化 1 2 3】



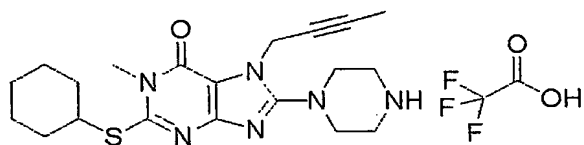
メチルメルカプタン（30%、メタノール溶液）を用いて実施例 68 と同様に処理し、標記化合物 4.08 mg を得た。

MS m/e (ESI) 333 (MH⁺-CF₃COOH)

【0 2 6 2】

実施例 75. 7-(2-ブチニル)-2-シクロヘキシルスルファニル-1-メチル-8-(ピペラジニン-1-イル)-1,7-ジヒドロプリン-6-オン
トリフルオロ酢酸塩

【化 1 2 4】



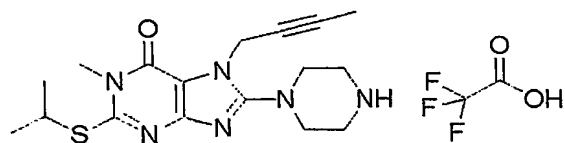
シクロヘキサントチオールを用いて実施例 68 と同様に処理し、標記化合物 4.13 mg を得た。

MS m/e (ESI) 401 (MH⁺-CF₃COOH)

【0 2 6 3】

実施例 76. 7-(2-ブチニル)-2-イソプロピルスルファニル-1-メチル-8-(ピペラジニン-1-イル)-1,7-ジヒドロプリン-6-オン
トリフルオロ酢酸塩

【化 1 2 5】



4-[7-(2-ブチニル)-2-クロロ-1-メチル-6-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジニン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル 6 mg を 1-メチル-2-ピロリドン 0.15 ml に溶解し、プロパ

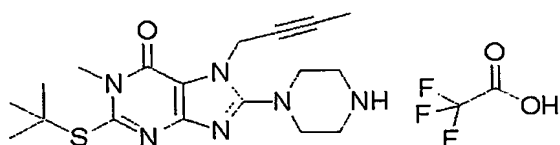
ン-2-チオール ナトリウム塩 15 mg を加え、室温にて 5 時間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を濃縮し、残渣をトリフルオロ酢酸 0.40 ml に溶解し、窒素ガスを吹き付けて濃縮した。残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィーにて精製し、標記化合物 4.56 mg を得た。

MS m/e (ESI) 361 (MH⁺-CF₃COOH)

【0264】

実施例 77. 2-tert-ブチルスルファニル-7-(2-ブチニル)-1-メチル-8-(ピペラジン-1-イル)-1,7-ジヒドロプリン-6-オン トリフルオロ酢酸塩

【化 126】



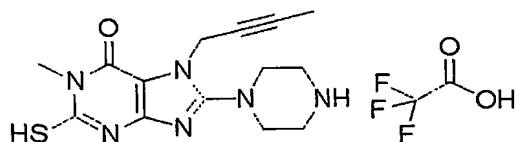
2-メチル-2-プロパンチオール ナトリウム塩を用いて実施例 76 と同様に処理し、標記化合物 2.58 mg を得た。

MS m/e (ESI) 375 (MH⁺-CF₃COOH)

【0265】

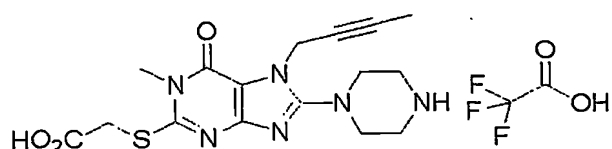
実施例 78. 7-(2-ブチニル)-2-メルカプト-1-メチル-8-(ピペラジン-1-イル)-1,7-ジヒドロプリン-6-オン トリフルオロ酢酸塩

【化 127】



実施例 79. [7-(2-ブチニル)-1-メチル-6-オキソ-8-(ピペラジン-1-イル)-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-2-イルスルファニル] 酢酸 トリフルオロ酢酸塩

【化128】

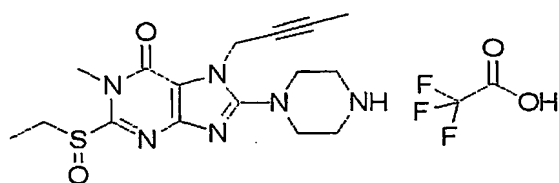


4-[7-(2-ブチニル)-2-クロロ-1-メチル-6-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル 6 mg を N-メチルピロリドン 0.15 ml に溶解し、メルカプト酢酸メチルエステル 20 μ l、炭酸カリウム 6 mg を加えた。室温にて 5 時間攪拌した後、反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルにて抽出し、有機層を濃縮した。この残渣をエタノール 0.20 ml、5 N-水酸化ナトリウム水溶液 0.20 ml に溶解した。室温にて終夜攪拌した後、窒素ガスを吹き付けて反応液を濃縮した。この残渣をトリフルオロ酢酸 0.40 ml に溶解し、窒素ガスを吹き付けて濃縮した。残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィーにて精製し、7-(2-ブチニル)-2-メルカプト-1-メチル-8-(ピペラジン-1-イル)-1,7-ジヒドロプリン-6-オン トリフルオロ酢酸塩 [MS m/e (ESI) 319 (MH⁺-CF₃COOH)] を 0.96 mg、[7-(2-ブチニル)-1-メチル-6-オキソ-8-(ピペラジン-1-イル)-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-2-イルスルファニル]酢酸 トリフルオロ酢酸塩 [MS m/e (ESI) 377 (MH⁺-CF₃COOH)] を 0.61 mg 得た。

【0266】

実施例 80. 7-(2-ブチニル)-2-エタンスルフィニル-1-メチル-8-(ピペラジン-1-イル)-1,7-ジヒドロプリン-6-オン トリフルオロ酢酸塩

【化129】



4-[7-(2-ブチニル)-2-クロロ-1-メチル-6-オキソ-6,7-

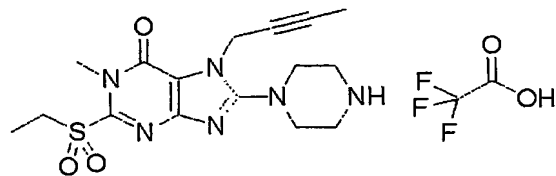
ージヒドロ-1H-プリン-8-イル] ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル 6 mg を 1-メチル-2-ピロリドン 0.15 ml に溶解し、エタノール 20 μ l、炭酸カリウム 6 mg を加え、室温にて 5 時間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルにて抽出し、有機層を濃縮した。この残渣をジクロロメタン 0.30 ml に溶解し、-78℃に冷却した。これに m-クロロ過安息香酸 5 mg を加え、-78℃にて 15 分攪拌した。反応液に亜硫酸ナトリウム飽和水溶液を加え、ジクロロメタンにて抽出し、有機層を濃縮した。この残渣をトリフルオロ酢酸 0.40 ml に溶解し、窒素ガスを吹き付けて濃縮した。残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィーにて精製し、標記化合物 3.21 mg を得た。

MS m/e (ESI) 363 (MH⁺-CF₃COOH)

【0267】

実施例 81. 7-(2-ブチニル)-2-エタンスルホニル-1-メチル-8-(ピペラジン-1-イル)-1,7-ジヒドロプリン-6-オン トリフルオロ酢酸塩

【化130】



4-[7-(2-ブチニル)-2-クロロ-1-メチル-6-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル] ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル 6 mg を 1-メチル-2-ピロリドン 0.15 ml に溶解し、エタノール 20 μ l、炭酸カリウム 6 mg を加え、室温にて 5 時間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルにて抽出し、有機層を濃縮した。この残渣をジクロロメタン 0.3 ml に溶解し、-78℃に冷却した。これに m-クロロ過安息香酸 10 mg を加え、-78℃にて 15 分、続いて 0℃にて 15 分攪拌した。反応液に亜硫酸ナトリウム飽和水溶液を加え、ジクロロメタンにて抽出し、有機層を濃縮した。この残渣をトリフルオロ酢酸に溶解し、濃縮した。残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィーにて精製し、標記化合物 1.19

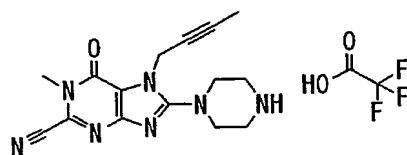
mgを得た。

MS m/e (ESI) 379 (MH⁺-CF₃COOH)

【0268】

実施例 82. 7-(2-ブチニル)-2-シアノ-1-メチル-8-(ピペラジン-1-イル)-1,7-ジヒドロプリン-6-オン トリフルオロ酢酸塩

【化131】



4-[7-(2-ブチニル)-2-クロロ-1-メチル-6-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル 8 mg を N-メチルピロリドン 0.2 ml に溶解し、シアン化ナトリウム 10 mg を加え、50℃にて1時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を濃縮し、4-[7-(2-ブチニル)-2-シアノ-1-メチル-6-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル 14 mg を得た。このもの 5 mg をトリフルオロ酢酸に溶解し、濃縮した。残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィーにて精製し、標記化合物 4.12 mg を得た。

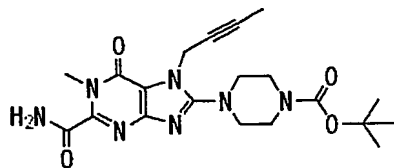
MS m/e (ESI) 312 (MH⁺-CF₃COOH)

【0269】

実施例 83. 7-(2-ブチニル)-1-メチル-6-オキソ-8-(ピペラジン-1-イル)-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-2-カルボキサミド

a) 4-[7-(2-ブチニル)-2-カルバモイル-1-メチル-6-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル

【化132】



4-[7-(2-ブチニル)-2-クロロ-1-メチル-6-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル 176 mg を N-メチルピロリドン 2 ml に溶解し、シアン化ナトリウム 100 mg を加え、50℃にて 0.5 時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を濃縮し、4-[7-(2-ブチニル)-2-シアノー-1-メチル-6-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル 170 mg を得た。このもの 98 mg を テトラヒドロフラン 3 ml、メタノール 2 ml に溶解し、20% アンモニア水溶液 0.5 ml、30% 過酸化水素水 0.5 ml を加え、室温にて終夜攪拌した。反応液に酢酸エチルを加え、水にて洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過、溶媒留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、酢酸エチル-メタノール溶出分画より、標記化合物 77 mg を得た。

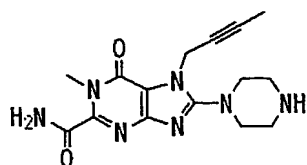
$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$

δ 1.49 (s, 9H) 1.83 (t, $J=1.2\text{Hz}$, 3H) 3.42-3.49 (m, 4H) 3.58-3.65 (m, 4H) 3.95 (s, 3H) 5.01 (d, $J=2.4\text{Hz}$, 2H) 5.54 (br, 1H) 7.61 (br, 1H)

【0270】

b) 7-(2-ブチニル)-1-メチル-6-オキソ-8-(ピペラジン-1-イル)-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-2-カルボキサミド

【化133】



4-[7-(2-ブチニル)-2-カルバモイル-1-メチル-6-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル 77 mg を トリフルオロ酢酸 1 ml に溶解し、濃縮した。残渣を NH-シリカゲルを用いてクロマトグラフィー精製し、酢酸エチル-メタノール (5:1) 溶出分画より標記化合物 49 mg を得た。

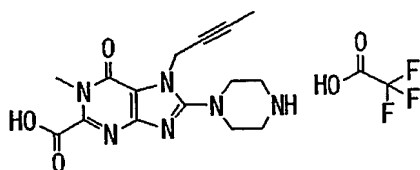
$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$

δ 1.83 (t, $J=2.4\text{Hz}$, 3H) 3.05-3.07 (m, 4H) 3.45-3.48 (m, 4H) 3.94 (s, 3H) 4.98 (s, 2H) 5.57 (br, 1H) 7.65 (br, 1H)

【0271】

実施例 84. 7-(2-ブチニル)-2-カルボキシー-1-メチル-8-(ピペラジニン-1-イル)-1,7-ジヒドロプリン-6-オン トリフルオロ酢酸塩

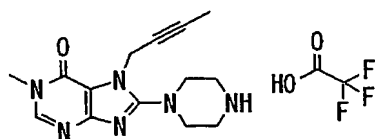
【化134】



【0272】

実施例 85. 7-(2-ブチニル)-1-メチル-8-(ピペラジニン-1-イル)-1,7-ジヒドロプリン-6-オン トリフルオロ酢酸塩

【化135】



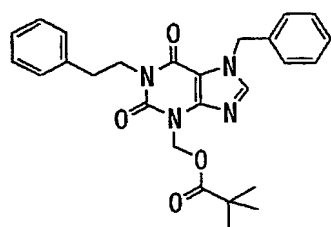
4-[7-(2-ブチニル)-2-カルバモイル-1-メチル-6-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジニン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル 12.5 mg をテトラヒドロフラン 0.3 ml、メタノール 0.2 ml に溶解し、2N-水酸化ナトリウム 0.05 ml を加え、50℃にて2時間攪拌した。反応液を濃縮し、残渣をトリフルオロ酢酸に溶解し、濃縮した。残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィーにて精製し、7-(2-ブチニル)-2-カルボキシー-1-メチル-8-(ピペラジニン-1-イル)-1,7-ジヒドロプリン-6-オン トリフルオロ酢酸塩 [MS m/e (ESI) 331 (MH^+-CF_3COOH)] 0.44 mg、7-(2-ブチニル)-1-メチル-8-(ピペラジニン-1-イル)-1,7-ジヒドロプリン-6-オン トリフルオロ酢酸塩 [1H -NMR ($CDCl_3$) δ 1.81 (t, $J=2.4\text{Hz}$, 3H) 3.54 (br, 4H) 3.63 (s, 3H) 3.83 (br, 4H) 5.02 (s, 2H) 8.20 (s, 1H); MS m/e (ESI) 287 (MH^+-CF_3COOH)] 6.4 mg を得た。

【0273】

実施例 86. 7-(2-ブチニル)-2-メトキシ-1-(2-フェニルエチル)-8-(ピペラジン-1-イル)-1,7-ジヒドロプリン-6-オン 塩酸塩

a) 2,2-ジメチルプロピオン酸 [7-ベンジル-2,6-ジオキソ-1-(2-フェニルエチル)-1,2,6,7-テトラヒドロプリン-3-イル] メチルエステル

【化136】



2,2-ジメチルプロピオン酸 [7-ベンジル-2,6-ジオキソ-1,2,6,7-テトラヒドロプリン-3-イル] メチルエステル 500mg、2-ブロモエチルベンゼン 0.38ml、無水炭酸カリウム 390mg、N,N-ジメチルホルムアミド 5ml の混合物を 50℃ の油浴中 2 時間加熱攪拌した。反応液を酢酸エチル、水で抽出し、有機層を水洗、飽和食塩水洗い、無水硫酸マグネシウム乾燥後減圧濃縮し、残渣を酢酸エチル-ヘキサンで結晶化し、標記化合物 540mg を得た。

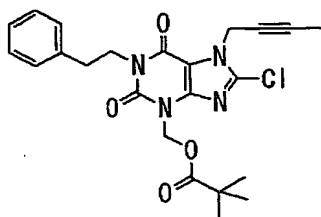
$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$

δ 1.19 (s, 9H) 2.92-2.98 (m, 2H) 4.19-4.25 (m, 2H) 5.48 (s, 2H) 6.11 (s, 2H) 7.17-7.40 (m, 10H) 7.54 (s, 1H)

【0274】

b) 2,2-ジメチルプロピオン酸 [7-(2-ブチニル)-8-クロロ-2,6-ジオキソ-1-(2-フェニルエチル)-1,2,6,7-テトラヒドロプリン-3-イル] メチルエステル

【化137】



2, 2-ジメチルプロピオン酸 [7-ベンジル-2, 6-ジオキソ-1-(2-フェニルエチル)-1, 2, 6, 7-テトラヒドロプリン-3-イル] メチルエステル 540 mg、10%パラジウム炭素 50 mg、酢酸 8 ml の混合物を室温で水素雰囲気下一晩撹拌した。反応液をろ過した後減圧濃縮し、残渣 410 mg を得た。

この残渣全量、1-ブロモ-2-ブチン 0.15 ml、無水炭酸カリウム 300 mg、N, N-ジメチルホルムアミド 5 ml の混合物を室温で2時間撹拌した。反応液を酢酸エチル、水で抽出し、有機相を水洗、飽和食塩水で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮し、残渣 470 mg を得た。

この残渣全量、N-クロロコハク酸イミド 180 mg、N, N-ジメチルホルムアミド 5 ml の混合物を室温で2時間撹拌した。反応液に1モルチオ硫酸ナトリウム水溶液 0.5 ml を加えた後、酢酸エチル、水で抽出し、有機相を水洗、飽和食塩水で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮し酢酸エチルーヘキサンから結晶化して標記化合物 380 mg を得た。

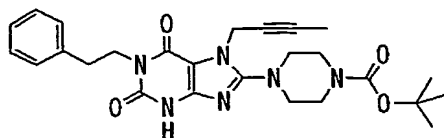
$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$

δ 1.21 (s, 9H) 1.83 (t, $J=2\text{Hz}$, 3H) 2.92-2.98 (m, 2H) 4.19-4.25 (m, 2H) 5.11 (q, $J=2\text{Hz}$, 2H) 6.05 (s, 2H) 7.18-7.32 (m, 5H)

【0275】

c) 4-[7-(2-ブチニル)-2, 6-ジオキソ-1-(2-フェニルエチル)-2, 3, 6, 7-テトラヒドロ-1H-プリン-8-イル] ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル

【化138】



2, 2-ジメチルプロピオン酸 [7-(2-ブチニル)-8-クロロ-2, 6-ジオキソ-1-(2-フェニルエチル)-1, 2, 6, 7-テトラヒドロプリン-3-イル] メチルエステル 380 mg、ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル 460 mg、N-メチルピロリドン 0.5 ml の混合物を 150℃ の油浴中 15 分加熱攪拌した。反応液を酢酸エチル、水で抽出し、有機相を水洗、飽和食塩水で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮し、残渣を酢酸エチル/ヘキサン (1/1) に溶解し、少量のシリカゲルを通してろ過、酢酸エチル/ヘキサン (1/1) で洗い、ろ液、洗液をあわせて減圧濃縮し、残渣 570 mg を得た。

この残渣全量、テトラヒドロフラン 5 ml、メタノール 2.5 ml の混合物に水素化ナトリウム 33 mg を加え、室温で 30 分攪拌した。反応液に 1 N 塩酸 1 ml を加えた後、酢酸エチル、水で抽出し、有機相を水洗、飽和食塩水で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮し、標記化合物 350 mg を得た。

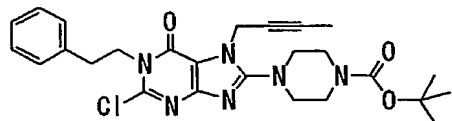
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)

δ 1.50 (s, 9H) 1.85 (t, $J=2\text{Hz}$, 3H) 2.91-2.98 (m, 2H) 3.37 (br.s, 4H) 3.56-3.62 (m, 4H) 4.15-4.22 (m, 2H) 4.87 (q, $J=2\text{Hz}$, 2H) 7.18-7.35 (m, 5H)

【0276】

d) 4-[7-(2-ブチニル)-2-クロロ-6-オキソ-1-(2-フェニルエチル)-6, 7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル] ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル

【化139】



4-[7-(2-ブチニル)-2, 6-ジオキソ-1-(2-フェニルエチル)

ー2, 3, 6, 7-テトラヒドロ-1H-プリン-8-イル] ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル 290 mg、オキシ塩化リン 4 ml の混合物を 120℃の油浴中 8 時間加熱攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残渣をテトラヒドロフラン 5 ml に溶解した。この溶液を、t-ブチルジカーボネート 250 mg、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 10 ml、テトラヒドロフラン 10 ml の混合物中に、氷冷下攪拌しながら滴下した。室温で 4 時間反応した後、酢酸エチルで抽出、有機層を水洗、飽和食塩水で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧濃縮した。残渣を 30-50% 酢酸エチル/ヘキサンでシリカゲルカラムクロマトグラフィーをおこない、次いで 50-100% メタノール/水で逆相カラムクロマトグラフィーをおこない、標記化合物 60 mg を得た。

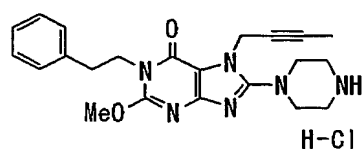
¹H-NMR (CDCl₃)

δ 1.49 (s, 9H) 1.84 (t, J=2Hz, 3H) 3.10-3.16 (m, 2H) 3.40-3.46 (m, 2H) 3.57-3.63 (m, 4H) 4.42-4.49 (m, 4H) 4.94 (q, J=2Hz, 2H) 7.21-7.34 (m, 5H)

【0277】

e) 7-(2-ブチニル)-2-メトキシ-1-(2-フェニルエチル)-8-(ピペラジン-1-イル)-1, 7-ジヒドロプリン-6-オン 塩酸塩

【化140】



4-[7-(2-ブチニル)-2-クロロ-6-オキソ-1-(2-フェニルエチル)-6, 7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル] ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル 7 mg、メタノール 0.5 ml の混合物に水素化ナトリウム (60% 油性) 10 mg を加え、室温で 20 分攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出、有機層を水洗、飽和食塩水で洗い、濃縮した。残渣にトリフルオロ酢酸 0.5 ml を加え室温で 30 分攪拌した後濃縮した。残渣を 20-80% メタノール/水系で逆相カラムクロマトグラフィーをおこない、標記化合物 4.3 mg を得た。

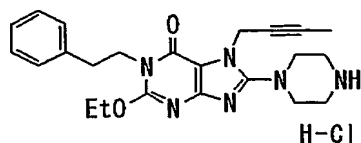
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6)

δ 1.80 (br.s, 3H) 2.85 (t, $J=7\text{Hz}$, 2H) 3.28 (br.s, 4H) 3.48-3.54 (m, 4H)
3.83 (s, 3H) 4.15 (t, $J=7\text{Hz}$, 2H) 4.97 (br.s, 2H) 7.16-7.24 (m, 3H) 7.29
(t, $J=8\text{Hz}$, 2H) 9.08 (br.s, 2H)

【0278】

実施例 87. 7-(2-ブチニル)-2-エトキシ-1-(2-フェニルエチル)-8-(ピペラジン-1-イル)-1,7-ジヒドロプリン-6-オン 塩酸塩

【化141】



エタノールを用いて実施例 86 e) と同様に合成した。

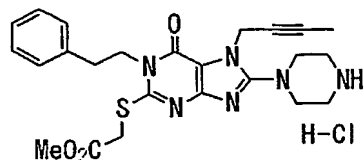
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6)

δ 1.28 (t, $J=7\text{Hz}$, 3H) 1.80 (s, 3H) 2.86 (t, $J=7\text{Hz}$, 2H) 3.27 (br.s, 4H)
3.46-3.53 (m, 4H) 4.15 (t, $J=7\text{Hz}$, 2H) 4.25 (q, $J=7\text{Hz}$, 2H) 4.97 (s, 2H) 7
.17 (d, $J=7\text{Hz}$, 2H) 7.22 (t, $J=7\text{Hz}$, 1H) 7.29 (t, $J=7\text{Hz}$, 2H) 9.04 (br.s, 2
H)

【0279】

実施例 88. 7-(2-ブチニル)-6-オキソ-1-(2-フェニルエチル)-8-(ピペラジン-1-イル)-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-2-イルスルファニル] 酢酸メチルエステル 塩酸塩

【化142】



チオグリコール酸メチルエステルを用いて、塩基として炭酸カリウムを用い実施例 86 と同様に合成した。

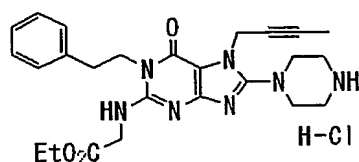
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6)

δ 1.80 (s, 3H) 2.96 (t, $J=8\text{Hz}$, 2H) 3.29 (br.s, 4H) 3.50-3.56 (m, 4H) 3.68 (s, 3H) 4.16 (s, 2H) 4.23 (t, $J=8\text{Hz}$, 2H) 4.99 (s, 2H) 7.24-7.38 (m, 5H) 8.96 (br.s, 2H)

【0280】

実施例 89. 「7-(2-ブチニル)-6-オキソ-1-(2-フェニルエチル)-8-(ピペラジニン-1-イル)-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-2-イルアミノ」酢酸エチルエステル 塩酸塩

【化143】



グリシンエチルエステル 塩酸塩を用いて、塩基として炭酸カリウムを用い実施例 86 と同様に合成した。

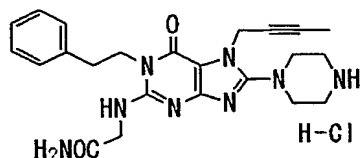
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6)

δ 1.22 (t, $J=7\text{Hz}$, 3H) 1.78 (s, 3H) 2.87 (t, $J=8\text{Hz}$, 2H) 3.26 (br.s, 4H) 3.47 (br.s, 4H) 4.05 (d, $J=6\text{Hz}$, 2H) 4.12 (q, $J=7\text{Hz}$, 2H) 4.21 (t, $J=8\text{Hz}$, 2H) 4.89 (br.s, 2H) 7.17-7.35 (m, 5H) 7.51 (t, $J=6\text{Hz}$, 1H) 8.93 (br.s, 2H)

【0281】

実施例 90. 2-[7-(2-ブチニル)-6-オキソ-1-(2-フェニルエチル)-8-(ピペラジニン-1-イル)-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-2-イルアミノ] アセトアミド 塩酸塩

【化144】



グリシンアミド 塩酸塩を用いて、塩基として炭酸カリウムを用い実施例 86 と同様に合成した。

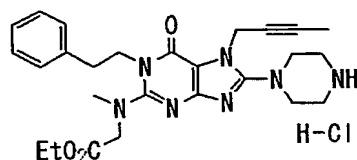
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6)

δ 1.79 (s, 3H) 2.87 (t, $J=8\text{Hz}$, 2H) 3.26 (br.s, 4H) 3.52 (br.s, 4H) 3.84 (d, $J=5\text{Hz}$, 2H) 4.19 (t, $J=8\text{Hz}$, 2H) 4.91 (s, 2H) 7.02 (s, 1H) 7.16-7.40 (m, 7H) 9.08 (br.s, 2H)

【0282】

実施例 91. N-[7-(2-ブチニル)-6-オキソ-1-(2-フェニルエチル)-8-(ピペラジニン-1-イル)-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-2-イル]-N-メチルアミノ酢酸エチルエステル 塩酸塩

【化145】



N-メチルグリシンエチルエステル 塩酸塩を用いて、塩基として炭酸カリウムを用い実施例 86 と同様に合成した。

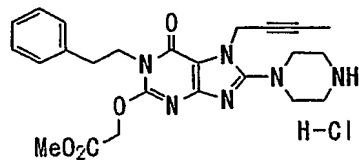
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6)

δ 1.17 (t, $J=7\text{Hz}$, 3H) 1.80 (s, 3H) 2.76 (s, 3H) 2.96 (t, $J=8\text{Hz}$, 2H) 3.28 (br.s, 4H) 3.46-3.52 (m, 4H) 3.88 (s, 2H) 4.09 (q, $J=7\text{Hz}$, 2H) 4.27 (t, $J=8\text{Hz}$, 2H) 4.98 (s, 2H) 7.15-7.30 (m, 5H) 8.95 (br.s, 2H)

【0283】

実施例 92. [7-(2-ブチニル)-6-オキソ-1-(2-フェニルエチル)-8-(ピペラジニン-1-イル)-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-2-イル] オキシ酢酸メチルエステル 塩酸塩

【化146】



グリコール酸メチルエステルを用いて実施例 86 と同様に合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6)

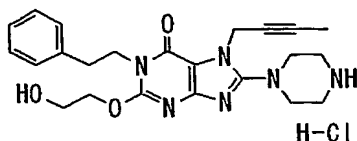
δ 1.80 (s, 3H) 2.93 (t, $J=8\text{Hz}$, 2H) 3.28 (br.s, 4H) 3.49 (br.s, 4H) 3.72 (s, 3H) 4.20 (t, $J=8\text{Hz}$, 2H) 4.96 (s, 2H) 5.02 (s, 2H) 7.20-7.34 (m, 5H)

8.87 (br.s, 2H)

【0284】

実施例 93. 7-(2-ブチニル)-2-(2-ヒドロキシエトキシ)-1-(2-フェニルエチル)-8-(ピペラジン-1-イル)-1,7-ジヒドロプリン-6-オン 塩酸塩

【化147】



エチレングリコールを用いて実施例 86 と同様に合成した。

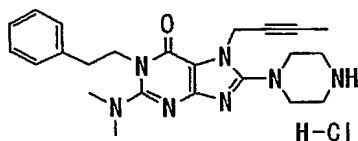
¹H-NMR (DMSO-d₆)

δ 1.80 (s, 3H) 2.88 (t, J=8Hz, 2H) 3.29 (br.s, 4H) 3.49 (br.s, 4H) 3.71 (t, J=6Hz, 2H) 4.18 (t, J=8Hz, 2H) 4.28 (t, J=6Hz, 2H) 4.97 (s, 2H) 7.16-7.32 (m, 5H) 8.90 (br.s, 2H)

【0285】

実施例 94. 7-(2-ブチニル)-2-ジメチルアミノ-1-(2-フェニルエチル)-8-(ピペラジン-1-イル)-1,7-ジヒドロプリン-6-オン 塩酸塩

【化148】



50%ジメチルアミン水溶液を用いて実施例 86 と同様に合成した。

¹H-NMR (DMSO-d₆)

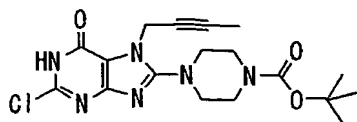
δ 1.80 (s, 3H) 2.60 (s, 6H) 2.89 (t, J=8Hz, 2H) 3.28 (br.s, 4H) 3.49 (br.s, 4H) 4.26 (t, J=8Hz, 2H) 4.98 (s, 2H) 7.06-7.27 (m, 5H) 8.93 (br.s, 2H)

【0286】

実施例 95. 7-(2-ブチニル)-2-クロロ-8-(ピペラジン-1-イル)-1,7-ジヒドロプリン-6-オン 塩酸塩

ル) -1, 7-ジヒドロプリン-6-オン トリフルオロ酢酸塩

a) 4-[7-(2-ブチニル)-2-クロロ-6-オキソ-6, 7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル] ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル
【化149】



4-[7-(2-ブチニル)-2, 6-ジクロロ-7H-プリン-8-イル] ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル 1.0 g、酢酸ナトリウム 580 mg、ジメチルスルホキシド 10 ml の混合物を、80℃の油浴中 24 時間加熱攪拌した。反応液を酢酸エチル、水で抽出し、有機層を水洗、飽和食塩水で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧濃縮した。残渣を 50-70% 酢酸エチル/ヘキサンでシリカゲルカラムクロマトグラフィーをおこない、酢酸エチル-ヘキサンで結晶化して標記化合物 800 mg を得た。

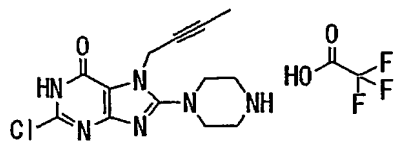
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)

δ 1.49 (s, 9H) 1.83 (t, $J=2\text{Hz}$, 3H) 3.44 (br.s, 4H) 3.56-3.63 (m, 4H) 4.94 (q, $J=2\text{Hz}$, 2H)

【0287】

b) 7-(2-ブチニル)-2-クロロ-8-(ピペラジン-1-イル)-1, 7-ジヒドロプリン-6-オン トリフルオロ酢酸塩

【化150】



4-[7-(2-ブチニル)-2-クロロ-6-オキソ-6, 7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル] ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル 8 mg をトリフルオロ酢酸に溶解し、濃縮した。残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィーにて精製し、標記化合物 3.45 mg を得た。

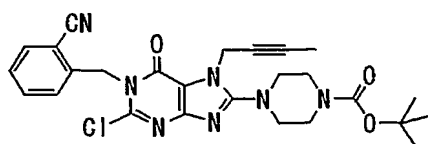
MS m/e (ESI) 307 ($\text{MH}^+ - \text{CF}_3\text{COOH}$)

【0288】

実施例 96. 2-[7-(2-ブチニル)-2-ジメチルアミノ-6-オキソ-8-(ピペラジン-1-イル)-6,7-ジヒドロプリン-1-イルメチル]ベンゾニトリル 塩酸塩

a) 4-[7-(2-ブチニル)-2-クロロ-1-(2-シアノベンジル)-6-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル

【化151】



4-[7-(2-ブチニル)-2-クロロ-6-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル 100 mg、2-シアノベンジルブロミド 60 mg、無水炭酸カリウム 68 mg、N,N-ジメチルホルムアミド 1 ml の混合物を室温で 4 時間攪拌した。反応液に酢酸エチル/ヘキサン (1/1)、水を加え不溶物をろ過した。ろ液を酢酸エチルで抽出、有機層を水洗、飽和食塩水で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧濃縮した。残渣を 30-50% 酢酸エチル/ヘキサンでシリカゲルカラムクロマトグラフィーをおこない、標記化合物 50 mg を得た。

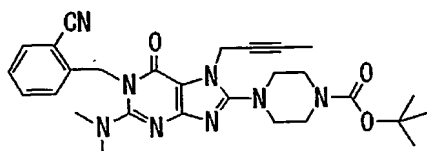
$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$

δ 1.49 (s, 9H) 1.83 (t, $J=2\text{Hz}$, 3H) 3.43-3.49 (m, 4H) 3.58-3.64 (m, 4H) 4.95 (q, $J=2\text{Hz}$, 2H) 5.72 (s, 2H) 7.06 (d, $J=8\text{Hz}$, 1H) 7.39 (t, $J=8\text{Hz}$, 1H) 7.51 (t, $J=8\text{Hz}$, 1H) 7.71 (d, $J=8\text{Hz}$, 1H)

【0289】

b) 4-[7-(2-ブチニル)-1-(2-シアノベンジル)-2-ジメチルアミノ-6-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル

【化152】



4-[7-(2-ブチニル)-2-クロロ-1-(2-シアノベンジル)-6-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル 8 mg、50%ジメチルアミン水溶液 20 μ l、N,N-ジメチルホルムアミド 0.2 ml の混合物を室温で2時間攪拌した。反応液を酢酸エチル、水で抽出し、有機層を水洗、飽和食塩水で洗った後濃縮した。残渣を70%酢酸エチル/ヘキサンでシリカゲル薄層クロマトグラフィー分取をおこない、標記化合物 6.5 mg を得た。

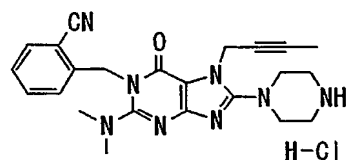
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)

δ 1.50 (s, 9H) 1.81 (t, $J=2\text{Hz}$, 3H) 2.73 (s, 6H) 3.38-3.45 (m, 4H) 3.56-3.64 (m, 4H) 4.91, (q, $J=2\text{Hz}$, 2H) 5.55 (s, 2H) 7.07 (d, $J=8\text{Hz}$, 1H) 7.32 (t, $J=8\text{Hz}$, 1H) 7.46, (t, $J=8\text{Hz}$, 1H) 7.65 (d, $J=8\text{Hz}$, 1H)

【0290】

c) 2-[7-(2-ブチニル)-2-ジメチルアミノ-6-オキソ-8-(ピペラジン-1-イル)-6,7-ジヒドロプリン-1-イルメチル]ベンゾニトリル 塩酸塩

【化153】



4-[7-(2-ブチニル)-1-(2-シアノベンジル)-2-ジメチルアミノ-6-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル 6.5 mg にトリフルオロ酢酸 0.5 ml を加えて溶解し、室温で20分放置した。反応液を濃縮し、残渣を20-80%メタノール/水(0.1%濃塩酸含有)で逆相カラムクロマトグラフィー精製し標記化合物 6.4 mg を得た。

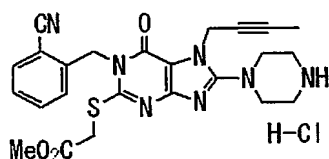
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6)

δ 1.76 (s, 3H) 2.69 (s, 6H) 3.28 (br.s, 4H) 3.51 (br.s, 4H) 4.91 (s, 2H)
5.40 (s, 2H) 7.04 (d, $J=8\text{Hz}$, 1H) 7.43 (t, $J=8\text{Hz}$, 1H) 7.60 (t, $J=8\text{Hz}$, 1H)
7.83 (d, $J=8\text{Hz}$, 1H) 8.90 (br.s, 2H)

【0291】

実施例 97. 「7-(2-ブチニル)-1-(2-シアノベンジル)-6-オキソ-8-(ピペラジニン-1-イル)-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-2-イルスルファニル」酢酸メチルエステル 塩酸塩

【化154】



チオグリコール酸メチルエステルを用いて無水炭酸カリウムを塩基として実施例 96 と同様に合成した。

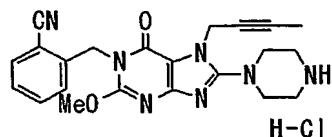
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6)

δ 1.79 (s, 3H) 3.29 (br.s, 4H) 3.56 (br.s, 4H) 3.65 (s, 3H) 4.12 (s, 2H)
4.99 (s, 2H) 5.48 (s, 2H) 7.10 (d, $J=8\text{Hz}$, 1H) 7.50 (t, $J=8\text{Hz}$, 1H) 7.65
(t, $J=8\text{Hz}$, 1H) 7.92 (d, $J=8\text{Hz}$, 1H) 8.95 (br.s, 2H)

【0292】

実施例 98. 2-「7-(2-ブチニル)-2-メトキシ-6-オキソ-8-(ピペラジニン-1-イル)-6,7-ジヒドロプリン-1-イルメチル」ベンゾニトリル 塩酸塩

【化155】



メタノールを用いて無水炭酸カリウムを塩基として実施例 96 と同様に合成した。
。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6)

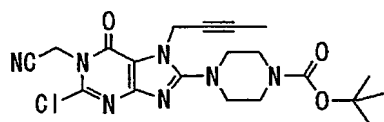
δ 1.79 (s, 3H) 3.28 (br.s, 4H) 3.48-3.56 (m, 4H) 3.91 (s, 3H) 4.97 (s, 2H) 5.32 (s, 2H) 7.19 (d, J=8Hz, 1H) 7.48 (t, J=8Hz, 1H) 7.63 (t, J=8Hz, 1H) 7.87 (d, J=8Hz, 1H) 9.05 (br.s, 2H)

【0293】

実施例 99. [7-(2-ブチニル)-1-シアノメチル-6-オキソ-8-(ピペラジニン-1-イル)-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-2-イルスルファニル] 酢酸メチルエステル 塩酸塩

a) 4-[7-(2-ブチニル)-2-クロロ-1-シアノメチル-6-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル] ピペラジニン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル

【化156】



プロモアセトニトリルを用いて実施例 96 b) と同様に合成した。

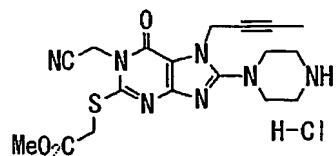
$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$

δ 1.49 (s, 9H) 1.84 (t, J=2Hz, 3H) 3.43-3.49 (m, 4H) 3.58-3.63 (m, 4H) 4.91 (q, J=2Hz, 2H) 5.18 (s, 2H)

【0294】

b) [7-(2-ブチニル)-1-シアノメチル-6-オキソ-8-(ピペラジニン-1-イル)-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-2-イルスルファニル] 酢酸メチルエステル 塩酸塩

【化157】



実施例 97 と同様に合成した。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6)$

δ 1.80 (s, 3H) 3.29 (br.s, 4H) 3.55 (br.s, 4H) 3.68 (s, 3H) 4.22 (s, 2H)

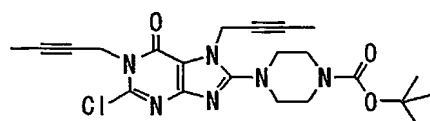
) 4.98 (s, 2H) 5.21 (s, 2H) 8.93 (br.s, 2H)

【0295】

実施例 100. [1, 7-ビス(2-ブチニル)-6-オキソ-8-(ピペラジン-1-イル)-6, 7-ジヒドロ-1H-プリン-2-イルスルファニル] 酢酸メチルエステル 塩酸塩

a) 4-[1, 7-ビス(2-ブチニル)-2-クロロ-6-オキソ-6, 7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル] ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル

【化158】



1-ブロモ-2-ブチンを用いて実施例 96b) と同様に合成した。

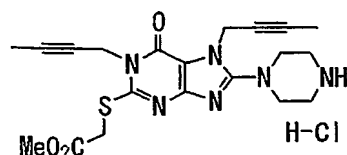
$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$

δ 1.49 (s, 9H) 1.80 (t, $J=2\text{Hz}$, 3H) 1.83 (t, $J=2\text{Hz}$, 3H) 3.40-3.45 (m, 4H)
) 3.57-3.62 (m, 4H) 4.93 (q, $J=2\text{Hz}$, 2H) 4.98 (q, $J=2\text{Hz}$, 2H)

【0296】

b) [1, 7-ビス(2-ブチニル)-6-オキソ-8-(ピペラジン-1-イル)-6, 7-ジヒドロ-1H-プリン-2-イルスルファニル] 酢酸メチルエステル 塩酸塩

【化159】



実施例 97 と同様に合成した。

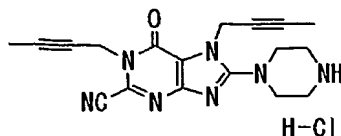
$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$

δ 1.79 (s, 6H) 3.28 (br.s, 4H) 3.53 (br.s, 4H) 3.67 (s, 3H) 4.15 (s, 2H)
) 4.83 (s, 2H) 4.98 (s, 2H) 9.02 (br.s, 2H)

【0297】

実施例 101. 1, 7-ビス (2-ブチニル) -6-オキソ-8-(ピペラジン-1-イル) -6, 7-ジヒドロ-1H-プリン-2-カルボニトリル 塩酸塩

【化 160】



シアン化ナトリウムを用いて実施例 100 と同様に合成した。

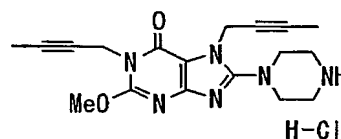
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6)

δ 1.81 (s, 3H) 1.82 (s, 3H) 3.28 (br.s, 4H) 3.56-3.63 (m, 4H) 4.95 (q, $J=2\text{Hz}$, 2H) 5.07 (q, $J=2\text{Hz}$, 2H) 9.04 (br.s, 2H)

【0298】

実施例 102. 1, 7-ビス (2-ブチニル) -2-メトキシ-8-(ピペラジン-1-イル) -1, 7-ジヒドロプリン-6-オン 塩酸塩

【化 161】



メタノールを用いて、水素化ナトリウムを塩基として実施例 100 と同様に合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6)

δ 1.75 (s, 3H) 1.80 (s, 3H) 3.28 (br.s, 4H) 3.47-3.55 (m, 4H) 3.98 (s, 3H) 4.66 (s, 2H) 4.96 (s, 2H) 9.01 (br.s, 2H)

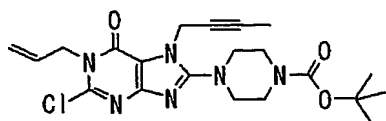
【0299】

実施例 103. [1-アリル-7-(2-ブチニル) -6-オキソ-8-(ピペラジン-1-イル) -6, 7-ジヒドロ-1H-プリン-2-イルスルファニル] 酢酸メチルエステル 塩酸塩

a) 4-[1-アリル-7-(2-ブチニル) -2-クロロ-6-オキソ-6, 7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル] ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブ

チルエステル

【化162】



臭化アリルを用いて実施例 96b) と同様に合成した。

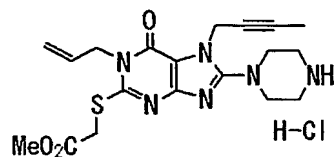
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)

δ 1.49 (s, 9H) 1.83 (t, $J=2\text{Hz}$, 3H) 3.38–3.45 (m, 4H) 3.55–3.63 (m, 4H)
4.90 (d, $J=5\text{Hz}$, 2H) 4.93 (q, $J=2\text{Hz}$, 2H) 5.19–5.29 (m, 2H) 5.93 (ddt, $J=10$
, 17, 5Hz, 1H)

【0300】

b) [1-アリル-7-(2-ブチニル)-6-オキソ-8-(ピペラジン-1-イル)-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-2-イルスルファニル] 酢酸メチルエステル 塩酸塩

【化163】



実施例 97 と同様に合成した。

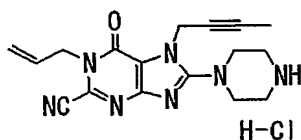
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6)

δ 1.79 (s, 3H) 3.27 (br.s, 4H) 3.48–3.56 (m, 4H) 3.66 (s, 3H) 4.12 (s, 2H) 4.70 (d, $J=5\text{Hz}$, 2H) 4.98 (br.s, 2H) 5.07 (d, $J=17\text{Hz}$, 1H) 5.21 (d, $J=10\text{Hz}$, 1H) 5.89 (ddt, $J=10$, 17, 5Hz, 1H) 9.07 (br.s, 2H)

【0301】

実施例 104. 1-アリル-7-(2-ブチニル)-6-オキソ-8-(ピペラジン-1-イル)-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-2-カルボニトリル 塩酸塩

【化164】



シアン化ナトリウムを用いて実施例103と同様に合成した。

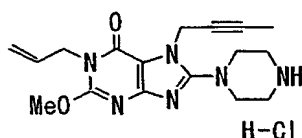
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6)

δ 1.81 (t, $J=2\text{Hz}$, 3H) 3.29 (br.s, 4H) 3.57-3.64 (m, 4H) 4.81 (d, $J=5\text{Hz}$, 2H) 5.04-5.10 (m, 3H) 5.26 (d, $J=10\text{Hz}$, 1H) 6.00 (ddt, $J=10, 17, 5\text{Hz}$, 1H) 9.12 (br.s, 2H)

【0302】

実施例105. 1-アリル-7-(2-ブチニル)-2-メトキシ-8-(ピペラジン-1-イル)-1,7-ジヒドロプリン-6-オン 塩酸塩

【化165】



メタノールを用いて、水素化ナトリウムを塩基として実施例103と同様に合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6)

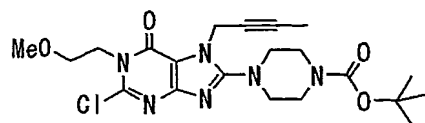
δ 1.79 (t, $J=2\text{Hz}$, 3H) 3.27 (br.s, 4H) 3.48-3.56 (m, 4H) 3.93 (s, 3H) 4.55 (d, $J=5\text{Hz}$, 2H) 4.94-5.02 (m, 3H) 5.12 (d, $J=10\text{Hz}$, 1H) 5.87 (ddt, $J=10, 17, 5\text{Hz}$, 1H) 9.04 (br.s, 2H)

【0303】

実施例106. [7-(2-ブチニル)-1-(2-メトキシエチル)-6-オキソ-8-(ピペラジン-1-イル)-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-2-イルスルファニル] 酢酸メチルエステル 塩酸塩

a) 4-[7-(2-ブチニル)-1-(2-メトキシエチル)-2-クロロ-6-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル] ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル

【化 166】



2-ブロモエチルメチルエーテルを用いて実施例 96b) と同様に合成した。

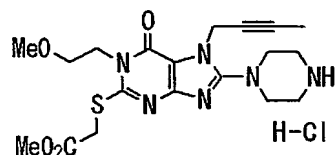
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)

δ 1.49 (s, 9H) 1.83 (t, $J=2\text{Hz}$, 3H) 3.36 (s, 3H) 3.39–3.45 (m, 4H) 3.56–3.61 (m, 4H) 3.69 (t, $J=6\text{Hz}$, 2H) 4.50 (t, $J=6\text{Hz}$, 2H) 4.92 (q, $J=2\text{Hz}$, 2H)

【0304】

b) [7-(2-ブチニル)-1-(2-メトキシエチル)-6-オキソ-8-(ピペラジニン-1-イル)-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-2-イルスルファニル] 酢酸メチルエステル 塩酸塩

【化 167】



実施例 97 と同様に合成した。

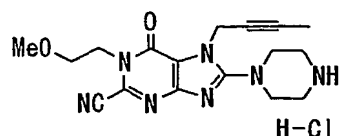
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6)

δ 1.80 (s, 3H) 3.25–3.32 (m, 7H) 3.50–3.55 (m, 4H) 3.61 (t, $J=6\text{Hz}$, 2H) 3.67 (s, 3H) 4.14 (s, 2H) 4.25 (t, $J=6\text{Hz}$, 2H) 4.98 (s, 2H) 9.00 (br.s, 2H)

【0305】

実施例 107. 7-(2-ブチニル)-1-(2-メトキシエチル)-6-オキソ-8-(ピペラジニン-1-イル)-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-2-カルボニトリル 塩酸塩

【化 168】



シアン化ナトリウムを用いて実施例 106 と同様に合成した。

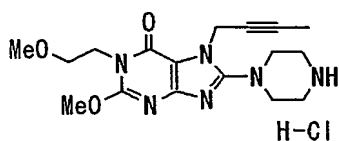
¹H-NMR(DMSO-d₆)

δ 1.81 (s, 3H) 3.25 (s, 3H) 3.29 (br.s, 4H) 3.55-3.64 (m, 6H) 4.34 (t, J=5Hz, 2H) 5.08 (s, 2H) 9.05 (br.s, 2H)

【0306】

実施例 108. 7-(2-ブチニル)-1-(2-メトキシエチル)-2-メトキシ-8-(ピペラジン-1-イル)-1,7-ジヒドロプリン-6-オン 塩酸塩

【化169】



メタノールを用いて無水炭酸カリウムを塩基として実施例 106 と同様に合成した。

¹H-NMR(DMSO-d₆)

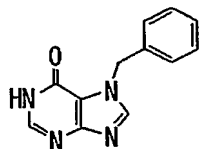
δ 1.79 (s, 3H) 3.23 (s, 3H) 3.27 (br.s, 4H) 3.46-3.55 (m, 6H) 3.94 (s, 3H) 4.13 (t, J=6Hz, 2H), 4.96 (s, 2H), 9.03 (br.s, 2H)

【0307】

実施例 109. 7-ベンジル-1-メチル-8-(ピペラジン-1-イル)-1,7-ジヒドロプリン-6-オン トリフルオロ酢酸塩

a) 7-ベンジル-1,7-ジヒドロプリン-6-オン

【化170】



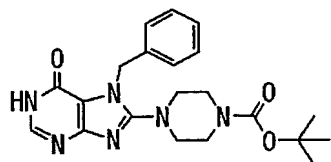
イノシン 18. 23 g を N, N-ジメチルホルムアミド 90 ml に溶解し、ベンジルブロミド 16 ml を加え、室温にて終夜攪拌した。反応液を酢酸エチル 3 l に注ぎ、上澄みを除き、析出したオイルを 5 N-塩酸に溶解し、70℃に加熱した。4 時間攪拌し、室温に冷やした後、5 N-水酸化ナトリウム水溶液にて p

H 7 まで中和した。析出した固体をろ取し、乾燥し、標記化合物 12.748 g を得た。

【0308】

b) 4-(7-ベンジル-6-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル) ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル

【化171】



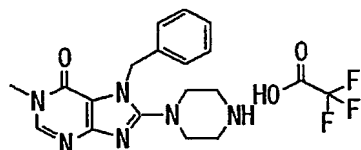
7-ベンジル-1,7-ジヒドロプリン-6-オン 12.748 g を N,N-ジメチルホルムアミド 150 ml に溶解し、N-クロロコハク酸イミド 7.9 g を加えた。反応液を終夜攪拌し、反応液を酢酸エチルにて希釈し、水、1N-塩酸にて洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過、ろ液を濃縮し、7-ベンジル-8-クロロ-1,7-ジヒドロプリン-6-オン 6.103 g を得た。このものを 1-t-ブトキシカルボニルピペラジン 20 g と混合し、150℃に加熱した。1時間攪拌し、反応混合物に酢酸エチル、水を加え、分液した。有機層を 1N-塩酸にて洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過、ろ液を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、酢酸エチル-メタノール (10:1) 溶出分画より、標記化合物 1.539 g を得た。¹H-NMR(CDCl₃)

δ 1.39 (s, 9H) 3.07-3.10 (m, 4H) 3.35-3.39 (m, 4H) 5.44 (s, 2H) 7.16-7.18 (m, 2H) 7.22-7.32 (m, 3H) 7.91 (s, 1H) 12.18 (s, 1H) .

【0309】

c) 7-ベンジル-1-メチル-8-(ピペラジン-1-イル)-1,7-ジヒドロプリン-6-オン トリフルオロ酢酸塩

【化172】



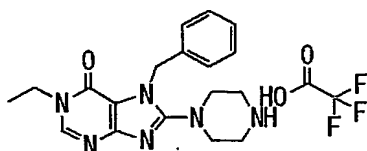
4-(7-ベンジル-6-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル)ピペラジニン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル 15 mg を N,N-ジメチルホルムアミド 1 ml に溶解し、水素化ナトリウム 10 mg、ヨウ化メチル 10 μ l を加え、室温にて 3 日間攪拌した。反応液に酢酸エチル、水を加え分液、有機層を濃縮し残渣をトリフルオロ酢酸に溶解し濃縮した。残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィーにて精製し、標記化合物 4.31 mg を得た。

MS m/e (ESI) 325 ($MH^+ - CF_3COOH$)

【0310】

実施例 110. 7-ベンジル-1-エチル-8-(ピペラジニン-1-イル)-1,7-ジヒドロプリン-6-オン トリフルオロ酢酸塩

【化 173】



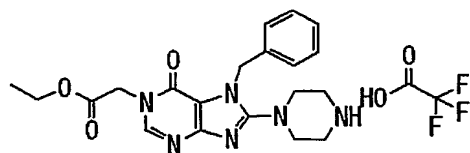
ヨードエタンを用いて実施例 109 と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS m/e (ESI) 339 ($MH^+ - CF_3COOH$)

【0311】

実施例 111. [7-ベンジル-6-オキソ-8-(ピペラジニン-1-イル)-6,7-ジヒドロプリン-1-イル]酢酸エチルエステル トリフルオロ酢酸塩

【化 174】



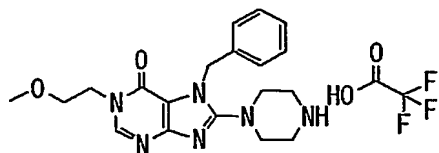
ブromo酢酸エチルを用いて実施例 109 と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS m/e (ESI) 397 ($MH^+ - CF_3COOH$)

【0312】

実施例 112. 7-ベンジル-1-(2-メトキシエチル)-8-(ピペラジニン-1-イル)-1,7-ジヒドロプリン-6-オン トリフルオロ酢酸塩

【化175】



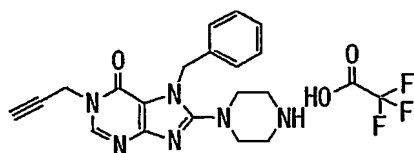
2-メトキシエチルブロミドを用いて実施例109と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS m/e (ESI) 369 (MH⁺-CF₃COOH)

【0313】

実施例113. 7-ベンジル-1-(2-プロピニル)-8-(ピペラジン-1-イル)-1,7-ジヒドロプリン-6-オン トリフルオロ酢酸塩

【化176】



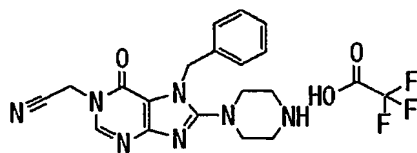
プロパルギルブロミドを用いて実施例109と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS m/e (ESI) 349 (MH⁺-CF₃COOH)

【0314】

実施例114. 7-ベンジル-1-シアノメチル-8-(ピペラジン-1-イル)-1,7-ジヒドロプリン-6-オン トリフルオロ酢酸塩

【化177】



ブロモアセトニトリルを用いて実施例109と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS m/e (ESI) 350 (MH⁺-CF₃COOH)

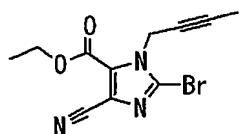
【0315】

実施例115. 3-(2-ブチニル)-5-メチル-2-ピペラジン-1-イル

ルー3, 5-ジヒドロイミダゾ[4, 5-d]ピリダジン-4-オン トリフル
オロ酢酸塩

a) 2-ブロモ-3-(2-ブチニル)-5-シアノ-3H-イミダゾール-
4-カルボン酸 エチルエステル

【化178】



2-ブロモ-1H-イミダゾール-4, 5-ジカルボニトリル [CAS No
50847-09-1] 16.80 gのエタノール170 ml溶液に硫酸4.5
6 mlを加え、48時間加熱還流した。冷却した後、酢酸エチル500 mlおよ
び水200 mlを加え、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、減圧
濃縮した。残渣をN, N-ジメチルホルムアミドに溶解し、炭酸カリウム14.
1 gおよび2-ブチニルブロミド8.6 mlを加え、室温で18時間攪拌した。酢
酸エチル500 mlを加え、水300 mlで3回洗浄し、塩化ナトリウムの飽和
水溶液300 mlで洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、減圧
濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、ヘキサン-
酢酸エチル(9:1)溶出分画より、標記化合物4.09 gを得た。

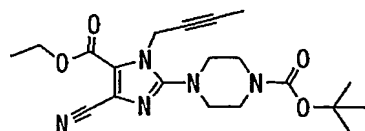
$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$

δ 1.43 (t, $J=7.2\text{Hz}$, 3H) 1.81 (s, 3H) 4.47 (q, $J=7.2\text{Hz}$, 2H) 5.16 (s, 2H)

【0316】

b) 4-[1-(2-ブチニル)-4-シアノ-5-エトキシカルボニル-1
H-イミダゾール-2-イル]ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステ
ル

【化179】



2-ブロモ-3-(2-ブチニル)-5-シアノ-3H-イミダゾール-4-カルボン酸 エチルエステル 4.09 g を 1-t-ブトキシカルボニルピペラジン 7.70 g と混合し、150℃に加熱した。50分攪拌し、反応混合物をトルエンに溶解し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、ヘキサン-酢酸エチル(2:1)溶出分画より、標記化合物 4.47 g を得た。

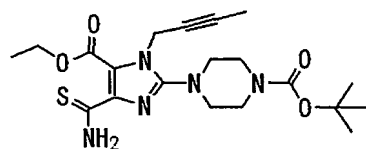
$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$

δ 1.43 (t, $J=7.2\text{Hz}$, 3H) 1.47 (s, 9H) 1.82 (t, $J=2.3\text{Hz}$, 3H) 3.08-3.13 (m, 4H) 3.57-3.61 (m, 4H) 4.44 (q, $J=7.2\text{Hz}$, 2H) 4.89 (q, $J=2.3\text{Hz}$, 2H)

【0317】

c) 4-[1-(2-ブチニル)-5-エトキシカルボニル-4-チオカルバモイル-1H-イミダゾール-2-イル]ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル

【化180】



4-[1-(2-ブチニル)-4-シアノ-5-エトキシカルボニル-1H-イミダゾール-2-イル]ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル 0.80 g のエタノール 20 ml 溶液に硫化アンモニウム 50%水溶液 5 ml を加え、14時間 60℃で加熱した。酢酸エチル 100 ml および水 50 ml を加え、有機層を水 50 ml と塩化ナトリウムの飽和水溶液 50 ml で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、ヘキサン-酢酸エチル(3:2)溶出分画より、標記化合物 0.58 g を得た。

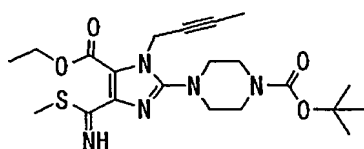
$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$

δ 1.43 (t, $J=7.2\text{Hz}$, 3H) 1.48 (s, 9H) 1.82 (t, $J=2.3\text{Hz}$, 3H) 3.12-3.16 (m, 4H) 3.54-3.59 (m, 4H) 4.44 (q, $J=7.2\text{Hz}$, 2H) 4.89 (q, $J=2.3\text{Hz}$, 2H) 7.41 (br.s, 1H) 8.88 (br.s, 1H)

【0318】

d) 4-[1-(2-ブチニル)-5-エトキシカルボニル-4-メチルスルファニルカルボンイミドイル-1H-イミダゾール-2-イル] ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル

【化181】



4-[1-(2-ブチニル)-5-エトキシカルボニル-4-チオカルバモイル-1H-イミダゾール-2-イル] ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル 0.58 g のジクロロメタン 20 ml 溶液にテトラフルオロホウ酸トリメチルオキシニウム 0.235 g を加え、室温で 18 時間攪拌した。ジクロロメタン 50 ml を加え、水素炭酸ナトリウムの飽和水溶液 20 ml で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮し、標記化合物 0.55 g を得た。

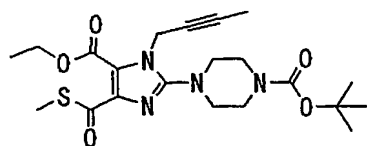
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)

δ 1.41 (t, $J=7.2\text{Hz}$, 3H) 1.47 (s, 9H) 1.81 (t, $J=2.3\text{Hz}$, 3H) 2.39 (s, 3H) 3.12-3.16 (m, 4H) 3.56-3.59 (m, 4H) 4.42 (q, $J=7.2\text{Hz}$, 2H) 4.80 (q, $J=2.3\text{Hz}$, 2H)

【0319】

e) 4-[1-(2-ブチニル)-5-エトキシカルボニル-4-メチルスルファニルカルボニル-1H-イミダゾール-2-イル] ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル

【化182】



4-[1-(2-ブチニル)-5-エトキシカルボニル-4-メチルスルファニルカルボンイミドイル-1H-イミダゾール-2-イル] ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル 0.55 g のエタノール 30 ml 溶液に 2N 塩酸水

溶液 5 ml を加え、5 時間 60 °C で加熱した。反応液を減圧濃縮した後、酢酸エチル 25 ml および 1N 水酸化ナトリウム水溶液を加えた。水層を酢酸エチル 25 ml で抽出し、有機層を合わせ、1N 水酸化ナトリウム水溶液 1 ml を含んでいる塩化ナトリウムの飽和水溶液 10 ml で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、減圧濃縮した。残渣をジクロロメタン 10 ml に溶解し、トリエチルアミン 0.10 ml および二炭酸ジ-*t*-ブチル 0.256 g を加え、室温で 15 時間攪拌した。酢酸エチル 25 ml を加え、0.1N 塩酸 10 ml、水素炭酸ナトリウムの飽和水溶液 10 ml と塩化ナトリウムの飽和水溶液 10 ml で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、ヘキサン-酢酸エチル (4 : 1) 溶出分画より、標記化合物 0.15 g を得た。

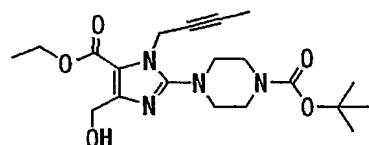
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)

δ 1.43 (t, $J=7.1\text{Hz}$, 3H) 1.48 (s, 9H) 1.81 (t, $J=2.3\text{Hz}$, 3H) 2.40 (s, 3H) 3.16-3.20 (m, 4H) 3.55-3.59 (m, 4H) 4.35 (q, $J=7.1\text{Hz}$, 2H) 4.80 (q, $J=2.3\text{Hz}$, 2H)

【0320】

f) 4-[1-(2-ブチニル)-5-エトキシカルボニル-4-ヒドロキシメチル-1*H*-イミダゾール-2-イル] ピペラジン-1-カルボン酸 *t*-ブチルエステル

【化183】



0 °C で 4-[1-(2-ブチニル)-5-エトキシカルボニル-4-メチルスルファニルカルボニル-1*H*-イミダゾール-2-イル] ピペラジン-1-カルボン酸 *t*-ブチルエステル 0.265 g のエタノール 8 ml 溶液に酢酸水銀 (II) 0.187 g および水素化ほう素ナトリウム 0.090 を加え、室温で 4 時間攪拌した。更に酢酸水銀 (II) 0.187 g および水素化ほう素ナトリウム 0.090 を加えた後、15 時間室温で攪拌した。酢酸エチル 100 ml および 0.

5N塩酸50mlを加え、有機層を水50mlと塩化ナトリウムの飽和水溶液50mlで順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、ヘキサン-酢酸エチル(4:1)溶出分画より、原料を0.172g回収し、ヘキサン-酢酸エチル(1:4)溶出分画より、標記化合物0.061gを得た。

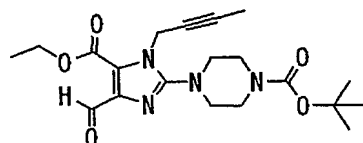
$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$

δ 1.42 (t, $J=7.1\text{Hz}$, 3H) 1.48 (s, 9H) 1.81 (t, $J=2.3\text{Hz}$, 3H) 3.17-3.21 (m, 4H) 3.41 (t, $J=4.8\text{Hz}$, 1H) 3.56-3.60 (m, 4H) 4.36 (q, $J=7.1\text{Hz}$, 2H) 4.75 (d, $J=4.8\text{Hz}$, 2H) 4.81 (q, $J=2.3\text{Hz}$, 2H)

【0321】

g) 4-[1-(2-ブチニル)-5-エトキシカルボニル-4-ホルミル-1H-イミダゾール-2-イル]ピペラジーン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル

【化184】



4-[1-(2-ブチニル)-5-エトキシカルボニル-4-ヒドロキシメチル-1H-イミダゾール-2-イル]ピペラジーン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル0.061gのジクロロメタン2ml溶液に二酸化マンガン0.120gを加え、室温で15時間攪拌した。反応液をセライト濾過し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、ヘキサン-酢酸エチル(7:3)溶出分画より、標記化合物0.055gを得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$

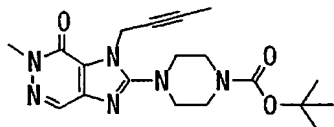
δ 1.42 (t, $J=7.1\text{Hz}$, 3H) 1.48 (s, 9H) 1.82 (t, $J=2.3\text{Hz}$, 3H) 3.23-3.26 (m, 4H) 3.55-3.59 (m, 4H) 4.45 (q, $J=7.1\text{Hz}$, 2H) 4.89 (q, $J=2.3\text{Hz}$, 2H) 10.36 (s, 1H)

【0322】

h) 4-[1-(2-ブチニル)-6-メチル-7-オキソ-6,7-ジヒド

ロー1H-イミダゾ[4, 5-d]ピリダジン-2-イル]ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル

【化185】



4-[1-(2-ブチニル)-5-エトキシカルボニル-4-ホルミル-1H-イミダゾール-2-イル]ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル 0.055 g のエタノール 2.5 ml 溶液にメチルヒドラジン 0.05 ml を加え、80℃で15時間、更に130℃で14時間加熱した。反応液を減圧濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、ヘキサノ-酢酸エチル(1:1)溶出分画より、標記化合物 0.035 g を得た。

¹H-NMR(CDCl₃)

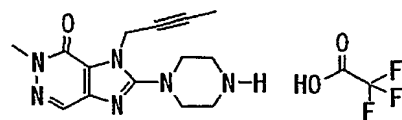
δ 1.52 (s, 9H) 1.83 (t, J=2.3Hz, 3H) 3.38-3.42 (m, 4H) 3.61-3.64 (m, 4H) 3.85 (s, 3H) 5.09 (q, J=2.3Hz, 2H) 8.13 (s, 1H)

MS m/e (ESI) 387.4(MH⁺)

【0323】

i) 3-(2-ブチニル)-5-メチル-2-ピペラジン-1-イル-3, 5-ジヒドロイミダゾ[4, 5-d]ピリダジン-4-オン トリフルオロ酢酸塩

【化186】



4-[1-(2-ブチニル)-6-メチル-7-オキソ-6, 7-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4, 5-d]ピリダジン-2-イル]ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル 0.0351 g のジクロロメタン 0.4 ml 溶液にトリフルオロ酢酸 0.4 ml を加え、1時間室温で攪拌した。溶媒を濃縮し、残渣を逆層系高速液体クロマトグラフィーにて精製し、標記化合物 0.295 g を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CD}_3\text{OD})$

δ 1.83 (t, $J=2.3\text{Hz}$, 3H) 3.45-3.49 (m, 4H) 3.65-3.69 (m, 4H) 3.83 (s, 3H)
) 5.15 (q, $J=2.3\text{Hz}$, 2H) 8.20 (s, 1H)

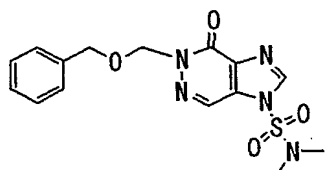
MS m/e (ESI) 287.09 ($\text{MH}^+-\text{CF}_3\text{COOH}$)

【0324】

実施例 116. 5-ベンジルオキシメチル-3-(2-ブチニル)-2-(ピペラジニン-1-イル)-3,5-ジヒドロイミダゾ[4,5-d]ピリダジン-4-オン トリフルオロ酢酸塩

a) 5-ベンジルオキシメチル-4-オキソ-4,5-ジヒドロイミダゾ[4,5-d]ピリダジン-1-スルホン酸ジメチルアミド

【化187】



5-ベンジルオキシメチルイミダゾ[4,5-d]ピリダジン-4-オン [C.A.S. No. 82137-50-6] (R. Paul Gagnier, Michael J. Halat and Brian A. Otter Journal of Heterocyclic Chemistry, 21, p 481, 1984; アル・ポール・ガングニエル、マイケル・ジェー・ハラト、ブライアン・エイ・オッター ジャーナル・オブ・ヘテロサイクリック・ケミストリー、21、481頁、1984) 3.04 g のジクロロメタン 50 ml 溶液にトリエチルアミン 2.08 g、N,N-ジメチルスルファモイルクロライド 2.80 g および 4-ジメチルアミノピリジン 0.22 g を加え、4 時間加熱還流した。酢酸エチル 250 ml を加え、1 N 塩酸水溶液 50 ml、炭酸水素ナトリウムの飽和水溶液 50 ml と塩化ナトリウムの飽和水溶液 50 ml で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、ヘキサン-酢酸エチル (2:3) 溶出分画より、標記化合物 2.86 g を得た。

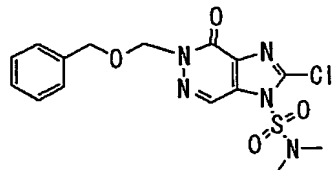
$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$

δ 2.98 (s, 6H) 4.77 (s, 2H) 5.74 (s, 2H) 7.30-7.39 (m, 5H) 8.21 (s, 1H)
8.46 (s, 1H)

【0325】

b) 5-ベンジルオキシメチル-2-クロロ-4-オキソ-4, 5-ジヒドロイミダゾ [4, 5-d] ピリダジン-1-スルホン酸ジメチルアミド

【化188】



窒素雰囲気下、 -78°C で5-ベンジルオキシメチル-4-オキソ-4, 5-ジヒドロイミダゾ [4, 5-d] ピリダジン-1-スルホン酸ジメチルアミド3.34 gのテトラヒドロフラン150 ml溶液にn-ブチルリチウム5.3 ml (2.0モルシクロヘキサン溶液)を加え、1時間 -78°C で攪拌した後、ヘキサクロロエタン3.26 gのテトラヒドロフラン20 ml溶液を加え、室温まで上温させた。塩化アンモニウムの5%水溶液25 mlを加え、酢酸エチル50 mlで抽出した。有機層を水25 mlと塩化ナトリウムの飽和水溶液25 mlで順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、ヘキサン-酢酸エチル(2:3)溶出分画より、標記化合物2.31 gを得た。

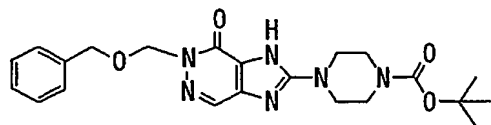
$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$

δ 3.12 (s, 6H) 4.77 (s, 2H) 5.70 (s, 2H) 7.30-7.39 (m, 5H) 8.48 (s, 1H)

【0326】

c) 4-(6-ベンジルオキシメチル-7-オキソ-6, 7-ジヒドロ-1H-イミダゾ [4, 5-d] ピリダジン-2-イル) ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル

【化189】



窒素雰囲気下、5-ベンジルオキシメチル-2-クロロ-4-オキソ-4, 5-ジヒドロイミダゾ [4, 5-d] ピリダジンを 1-スルホン酸ジメチルアミド 2.31 g およびピペラジンを 1-カルボン酸 t-ブチルエステル 4.49 g を 150℃ で 2 時間半加熱した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、酢酸エチル溶出分画より、標記化合物 1.94 g を得た。

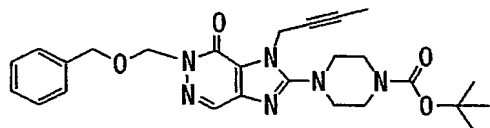
¹H-NMR(CDCl₃)

δ 3.54-3.58 (m, 4H) 3.71-3.75 (m, 4H) 4.68 (s, 2H) 5.65 (s, 2H) 7.25-7.35 (m, 5H) 8.21 (s, 1H) 12.58 (br.s, 1H)

【0327】

d) 4-(6-ベンジルオキシメチル-1-(2-ブチニル)-7-オキソ-6, 7-ジヒドロ-1H-イミダゾ [4, 5-d] ピリダジン-2-イル) ピペラジンを 1-カルボン酸 t-ブチルエステル

【化190】



4-(6-ベンジルオキシメチル-7-オキソ-6, 7-ジヒドロ-1H-イミダゾ [4, 5-d] ピリダジン-2-イル) ピペラジンを 1-カルボン酸 t-ブチルエステル 0.216 g の N, N-ジメチルホルムアミド 20 ml 溶液に炭酸カリウム 0.74 g および 2-ブチニルブロマイド 0.078 g を加えた。16 時間室温で攪拌した後、酢酸エチル 50 ml を加え、有機層を水 20 ml で三回洗浄し、塩化ナトリウムの飽和水溶液 10 ml で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、ヘキサン-酢酸エチル (3:2) 溶出分画より、標記化合物 0.139 g を得た。

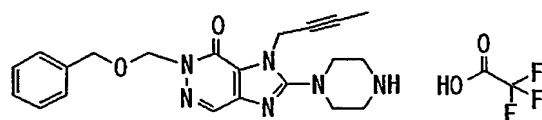
¹H-NMR(CDCl₃)

δ 1.50 (s, 9H) 1.86 (t, J=2.3Hz, 3H) 3.38-3.44 (m, 4H) 3.61-3.66 (m, 4H) 4.72 (s, 2H) 5.10 (q, J=2.3Hz, 2H) 5.65 (s, 2H) 7.25-7.38 (m, 5H) 8.18 (s, 1H)

【0328】

e) 5-ベンジルオキシメチル-3-(2-ブチニル)-2-ピペラジン-1-イル-3,5-ジヒドロイミダゾ[4,5-d]ピリダジン-4-オン トリフルオロ酢酸塩

【化191】



4-(6-ベンジルオキシメチル-1-(2-ブチニル)-7-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-d]ピリダジン-2-イル)ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル 0.0073 g を実施例 115 i) と同様に処理し、精製して、標記化合物 0.0043 g を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD)

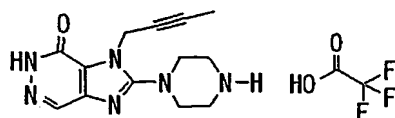
δ 1.83 (t, $J=2.3\text{Hz}$, 2H) 3.45-3.49 (m, 4H) 3.65-3.69 (m, 4H) 4.69 (s, 2H) 5.15 (q, $J=2.3\text{Hz}$, 2H) 5.64 (s, 2H) 7.17-7.32 (m, 5H) 8.20 (s, 1H)

MS m/e (ESI) 393.28 ($\text{MH}^+ - \text{CF}_3\text{COOH}$)

【0329】

実施例 117. 3-(2-ブチニル)-2-(ピペラジン-1-イル)-3,5-ジヒドロイミダゾ[4,5-d]ピリダジン-4-オン トリフルオロ酢酸塩

【化192】



窒素雰囲気下、4-(6-ベンジルオキシメチル-1-(2-ブチニル)-7-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-d]ピリダジン-2-イル)ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル 0.123 g のジクロロメタン 8 ml 溶液を -78°C に冷却し、三塩化ほう素 1.9 ml (1.0 モルジクロロメタン溶液) を加えた。 -78°C で 5 時間攪拌した後、ジクロロメタン

ーメタノールの1:1混合溶媒10mlを加え、-78℃で更に2時間攪拌した後、室温まで上温させた。溶媒を減圧濃縮し、メタノール10mlを加えた後、再び減圧濃縮した。残渣をピリジン3mlに溶解し、2時間過熱還流した。この溶液0.3mlを減圧濃縮し、残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィーにて精製し、標記化合物0.005gを得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CD}_3\text{OD})$

δ 1.83 (t, $J=2.3\text{Hz}$, 3H) 3.45-3.49 (m, 4H) 3.65-3.69 (m, 4H) 5.16 (q, $J=2.3\text{Hz}$, 2H) 8.21 (s, 1H)

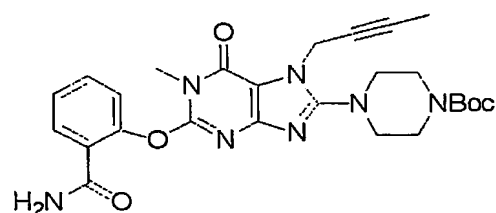
MS m/e (ESI) 273.16 ($\text{MH}^+-\text{CF}_3\text{COOH}$)

【0330】

実施例118 2-[7-(2-ブチニル)-1-メチル-6-オキソ-8-(ピペラジン-1-イル)-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-2-イルオキシ]ベンズアミド 塩酸塩

a) 4-[7-(2-ブチニル)-2-(2-カルバモイルフェノキシ)-1-メチル-6-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル

【化193】



4-[7-(2-ブチニル)-2-クロロ-1-メチル-6-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル200mgを1-メチル-2-ピロリドン2.0mlに溶解し、サリチルアミド85mg、炭酸カリウム129mgを加え、100℃にて2時間攪拌した。反応液を室温まで冷却した後、5.0mlの水を加えた。室温で1時間攪拌後、白色沈殿物をろ別、得られた白色固体を水、エーテルにて洗浄し、標記化合物を221mg(89%)得た。

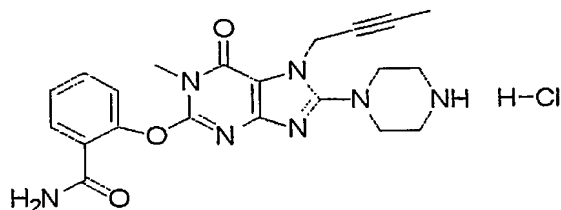
$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$

δ 1.43 (s, 9H) 1.79 (t, $J=2.5\text{Hz}$, 3H) 3.23-3.27 (m, 4H) 3.36 (s, 3H) 3.48-3.52 (m, 4H) 4.95 (q, 2.5Hz , 2H) 6.59 (td, $J=8.0, 1.0\text{Hz}$, 1H) 6.63 (dd, $J=8.0, 1.0\text{Hz}$, 1H) 7.14 (ddd, $J=8.0, 7.5, 2.0\text{Hz}$, 1H) 7.80 (dd, $J=7.5, 2.0\text{Hz}$, 1H)

MS m/e (ESI) 522(MH⁺)

b) 2-[7-(2-ブチニル)-1-メチル-6-オキソ-8-(ピペラジニン-1-イル)-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-2-イルオキシ]ベンズアミド塩酸塩

【化194】



4-[7-(2-ブチニル)-2-(2-カルバモイルフェノキシ)-1-メチル-6-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジニン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル 210mg にメタノール 3.5ml、4N 塩酸-酢酸エチル溶液を 2.1ml 加えた。室温にて4時間攪拌後、反応液に窒素ガスを吹き付けて濃縮した。得られた残渣をエタノール、酢酸エチルで洗浄して、標記化合物を 177mg (96%) 得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆)

δ 1.82 (t, $J=2.3\text{Hz}$, 3H) 3.28-3.32 (m, 4H) 3.48 (s, 3H) 3.54-3.58 (m, 4H) 5.04 (q, 2.3Hz , 2H) 6.96 (br.t, $J=7.0\text{Hz}$, 1H) 6.99 (br.d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H) 7.46 (ddd, $J=8.0, 7.0, 1.5\text{Hz}$, 1H) 7.93 (br.d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H)

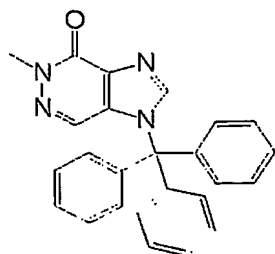
MS m/e (ESI) 422(MH⁺-HCl)

【0331】

実施例 119 3-(2-ブチニル)-5-メチル-2-(ピペラジニン-1-イル)-3,5-ジヒドロイミダゾ[4,5-d]ピリダジン-4-オン

a) 5-メチル-1-トリチル-1,5-ジヒドロイミダゾ[4,5-d]ピリダジン-4-オン

【化195】



室温で5-メチル-1,5-ジヒドロイミダゾ[4,5-d]ピリダジン-4-オン [CAS No 76756-58-6] (Shih-Fong Chen and Raymond P. Panzica Journal of Organic Chemistry 46, p2467, 1981; シー・フong・チェン、レーモンド・ピー・パンジカ ジャーナル・オブ・オーガニック・ケミストリ 46、2467頁、1981) 78.8gをジクロロメタン2.5lに懸濁させ、トリエチルアミン78.8を加えた。トリチルクロライド176gを加え、3時間攪拌した。酢酸エチル7.5lを加え、水3lおよび塩化ナトリウムの飽和水溶液3lで順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、ヘキサン-酢酸エチル(20:80から0:100)溶出分画より、標記化合物136.5gを得た。

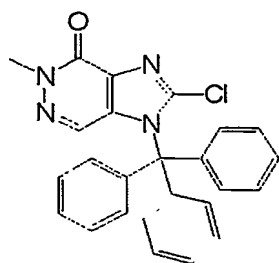
$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$

δ 3.79 (s, 3H) 6.92 (s, 1H) 7.07-7.13 (m, 6H) 7.32-7.40 (m, 9H) 7.87 (s, 1H)

【0332】

b) 2-クロロ-5-メチル-1-トリチル-3,5-ジヒドロイミダゾ[4,5-d]ピリダジン-4-オン

【化196】



窒素の雰囲気下、 -75°C で5-メチル-1-トリチル-1, 5-ジヒドロイミダゾ[4, 5-d]ピリダジン-4-オン68.3gのテトラヒドロフラン41溶液にリチウムヘキサメチルジシラジド220ml (1.0Mテトラヒドロフラン溶液)を加え、 -75°C で1時間攪拌した後、ヘキサクロロエタン82.3gのテトラヒドロフラン200ml溶液を加え、 -20°C まで昇温させた。塩化アンモニウムの5%水溶液51を加え、酢酸エチル41で抽出した。有機層を水51および塩化ナトリウムの飽和水溶液51で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣をt-ブチルメチルエーテル150mlに懸濁させ、濾取し、t-ブチルメチルエーテル100mlで二回洗浄した。標記化合物69.7gを得た。

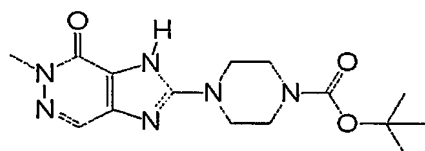
$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$

δ 3.78 (s, 3H) 5.81 (s, 1H) 7.25-7.27 (m, 6H) 7.28-7.38 (m, 9H)

【0333】

c) 4-(6-メチル-7-オキソ-6, 7-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4, 5-d]ピリダジン-2-イル)ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル

【化197】



2-クロロ-5-メチル-1-トリチル-1, 5-ジヒドロイミダゾ[4, 5-d]ピリダジン-4-オン69.7gとピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル153.4gを混ぜ、窒素の雰囲気下で攪拌しながら 100°C ま

で加熱した。反応液が回転しやすくなったら温度を150℃まで上げ、この温度で1時間反応させた。反応液を冷却した後、t-ブチルメチルエーテル250mlに分散させ、懸濁物を濾取した。t-ブチルメチルエーテル200mlで2回、水200mlで3回、また再びt-ブチルメチルエーテル200mlで2回洗浄し、乾燥した後、標記化合物50.3gを得た。

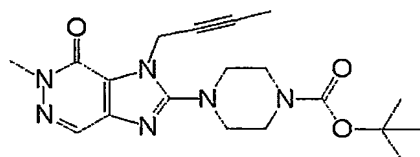
$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$

δ 1.50 (s, 9H) 3.56-3.62 (m, 4H) 3.73-3.80 (m, 4H) 3.87 (s, 3H) 8.16 (s, 1H) 12.65 (br.s, 1H)

【0334】

d) 4-[6-メチル-1-(2-ブチニル)-7-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-d]ピリダジン-2-イル]ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル

【化198】



窒素雰囲気下、15℃で4-(6-メチル-7-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-d]ピリダジン-2-イル)ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル88.4gのN,N-ジメチルホルムアミド5.5l溶液に炭酸カリウム43.9gおよび2-ブチニルブロマイド27.8mlを順次加えた。反応液を室温で22時間攪拌した後、水10lに注ぎ、酢酸エチル5lで抽出した。有機層を水5lで2回、塩化ナトリウムの飽和水溶液5lで順次洗浄し、水層を酢酸エチル3lで2回抽出した。有機層を合わせ、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、ヘキサン-酢酸エチル(3:2から3:7)溶出分画より、標記化合物54.3gを得た。

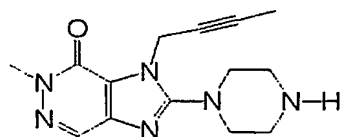
$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$

δ 1.52 (s, 9H) 1.83 (t, J=2.3Hz, 3H) 3.38-3.42 (m, 4H) 3.61-3.64 (m, 4H) 3.85 (s, 3H) 5.09 (q, J=2.3Hz, 2H) 8.13 (s, 1H)

【0335】

e) 3-(2-ブチニル)-5-メチル-2-(ピペラジン-1-イル)-3,5-ジヒドロイミダゾ[4,5-d]ピリダジン-4-オン

【化199】



4-[6-メチル-1-(2-ブチニル)-7-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-d]ピリダジン-2-イル]ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル 54.3 g のジクロロメタン 200 ml 溶液にトリフルオロ酢酸 200 ml を加え、室温で1時間攪拌した。減圧濃縮した後、残渣を酢酸エチル 500 ml に溶解し、炭酸水素ナトリウム 10% 水溶液 1 l を少しずつ加えた。追加後、酢酸エチル 1 l および水酸化ナトリウム 5 N 水溶液 500 ml を加え、水層をジクロロメタン 1 l で5回抽出した。有機層を合わせ、水酸化ナトリウム 2 N 水溶液 500 ml で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣を酢酸エチルより再結晶化し、標記化合物 30.5 g を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$

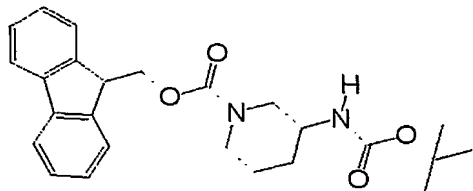
δ 1.84 (t, $J=2.3\text{Hz}$, 3H) 3.05-3.09 (m, 4H) 3.38-3.44 (m, 4H) 3.85 (s, 3H) 5.06 (q, $J=2.3\text{Hz}$, 2H) 8.13 (s, 3H)

【0336】

実施例 120 2-(3-アミノピペリジン-1-イル)-3-(2-ブチニル)-5-メチル-3,5-ジヒドロイミダゾ[4,5-d]ピリダジン-4-オン トリフルオロ酢酸塩

a) 3-t-ブトキシカルボニルアミノピペリジン-1-カルボン酸 9H-フルオレン-9-イルメチルエステル

【化200】



3-カルボキシピペリジン-1-カルボン酸 9H-フルオレン-9-イルメチルエステル 5.01 g の t-ブタノール 10 ml 溶液にジイソプロピルエチルアミン 1.84 g およびジフェニルホスホリアジド 4.71 g を加え、窒素雰囲気下、60℃で18時間加熱した。反応液を冷却し、酢酸エチル 150 ml を加えた。有機層を5%硫酸水溶液 100 ml、5%炭酸水素ナトリウム水溶液 100 ml、水 100 ml および塩化ナトリウムの飽和水溶液 100 ml で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、ヘキサン-酢酸エチル (4:1) 溶出分画より、標記化合物 1.88 g を得た。

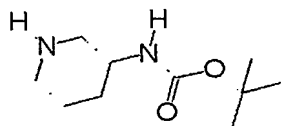
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)

δ 1.45 (s, 9H) 1.45-1.72 (m, 3H) 1.82-1.87 (br.s, 1H) 3.09-3.30 (br.s, 2H) 3.58 (br.s, 2H) 3.82-3.98 (br.s, 1H) 4.24 (t, $J=7.2\text{Hz}$, 1H) 4.27-4.48 (br.s, 2H) 4.52-4.59 (br.s, 1H) 7.32 (dd, $J=10.3, 10.0\text{Hz}$, 2H) 7.39 (t, $J=10.0\text{Hz}$, 2H) 7.59 (d, $J=10.0\text{Hz}$, 2H) 7.75 (d, $J=10.3\text{Hz}$, 2H)

【0337】

b) ピペリジン-3-イルカルバミン酸 t-ブチルエステル

【化201】



3-t-ブトキシカルボニルアミノピペリジン-1-カルボン酸 9H-フルオレン-9-イルメチルエステル 1.88 g のエタノール 250 ml 溶液にジエチルアミン 25 ml を加え、18時間室温で攪拌した。減圧濃縮した後、残渣をトルエン 150 ml およびクエン酸 10%水溶液 100 ml に溶解した。水層を5

N水酸化ナトリウム水溶液でアルカリ性にして、ジクロロメタン100mlで2回抽出した。有機層を合わせ、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮し、標記化合物0.79gを得た。

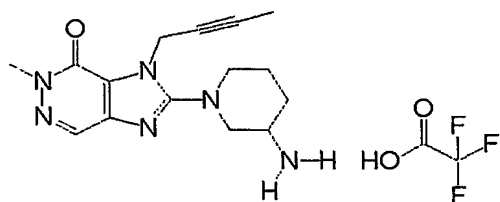
$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$

δ 1.45 (s, 9H) 1.41-1.53 (m, 2H) 1.65-1.72 (m, 1H) 1.79-1.86 (m, 1H) 2.48-2.56 (m, 1H) 2.64-2.70 (m, 1H) 2.78-2.86 (m, 1H) 3.06 (dd, $J=12.0, 4.0$ Hz, 1H) 3.48-3.62 (br. s, 1H) 4.71-4.88 (br. s, 1H)

【0338】

c) 2-(3-アミノピペリジン-1-イル)-3-(2-ブチニル)-5-メチル-3,5-ジヒドロイミダゾ[4,5-d]ピリダジン-4-オン トリフルオロ酢酸塩

【化202】



2-クロロ-5-メチル-1-トリチル-1,5-ジヒドロイミダゾ[4,5-d]ピリダジン-4-オン0.020gおよびピペリジン-3-イルカルバミン酸 t-ブチルエステル0.040gを混ぜ、窒素の雰囲気下、150℃で1時間反応させた。反応混合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、酢酸エチル溶出分画より、[1-(6-メチル-7-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-d]ピリダジン-2-イル)ピペリジン-3-イル]カルバミン酸 t-ブチルエステル0.016gを得た。これの0.0080gをN,N-ジメチルホルムアミド0.6mlに溶解し、炭酸カリウム0.0038gおよび2-ブチニルブロマイド0.003mlを加え、室温で18時間攪拌した。反応液を酢酸エチル1mlおよび水1mlに分散し、有機層を濃縮した。残渣をジクロロメタン0.5mlに溶解し、トリフルオロ酢酸0.5mlを加えた。1時間後、反応液を濃縮し、残渣を逆層系高速液体クロマトグラフィーにて精製し、標記化合物0.0046gを得た。

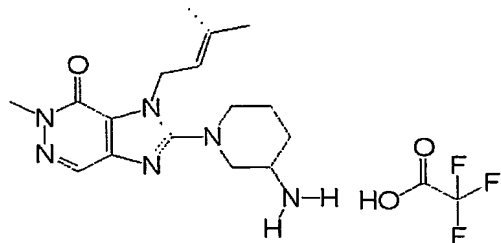
¹H-NMR(CDCl₃)

δ 1.74-1.80 (br.s, 1H) 1.82 (br.s, 3H) 1.96-2.19 (br.m, 3H) 3.43-3.79 (br.m, 5H) 3.86 (s, 3H) 5.05 (br.d, J=16.0Hz, 1H) 5.23 (br.d, J=16.0Hz, 1H) 8.15 (s, 1H)

【0339】

実施例 121 2-(3-アミノピペリジン-1-イル)-5-メチル-3-(3-メチル-2-ブテニル)-3,5-ジヒドロイミダゾ[4,5-d]ピリダジン-4-オン トリフルオロ酢酸塩

【化203】



[1-(6-メチル-7-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-d]ピリダジン-2-イル)ピペリジン-3-イル]-カルバミン酸 t-ブチルエステル 0.0080 g および 4-ブロモ-2-メチル-2-ブテン 0.004 ml を用いて実施例 120 と同様に標記化合物 0.0034 g を得た。

¹H-NMR(CDCl₃)

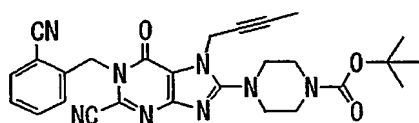
δ 1.66-1.74 (br.s, 1H) 1.76 (s, 3H) 1.80 (s, 3H) 1.96-2.20 (br.m, 3H) 3.20-3.79 (br.m, 5H) 3.85 (s, 3H) 4.90-5.05 (m, 2H) 5.37-5.42 (m, 1H) 8.15 (s, 1H)

【0340】

実施例 122. 7-(2-ブチニル)-1-(2-シアノベンジル)-6-オキソ-8-(ピペラジン-1-イル)-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-2-カルボニトリル 塩酸塩

a) 4-[7-(2-ブチニル)-2-シアノ-1-(2-シアノベンジル)-6-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル

【化 204】



実施例 96 a で得られた 4- [7- (2-ブチニル) -2-クロロ-1- (2-シアノベンジル) -6-オキソ-6, 7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル] ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル 8 mg、シアン化ナトリウム 10 mg、N, N-ジメチルホルムアミド 0.3 ml の混合物を室温で 4 時間攪拌した。反応液を酢酸エチル-水で抽出し、有機層を水洗、飽和食塩水で洗い濃縮した。残渣を薄層クロマトグラフィー (50% 酢酸エチル/ヘキサン) で精製し標記化合物 6.1 mg 得た。

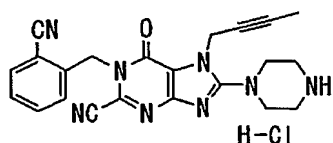
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)

δ 1.50 (s, 9H) 1.83 (s, 3H) 3.50 (s, 4H) 3.58-3.64 (m, 4H) 4.99 (s, 2H) 5.74 (s, 2H) 7.02 (d, $J=8\text{Hz}$, 1H) 7.44 (t, $J=8\text{Hz}$, 1H) 7.55 (t, $J=8\text{Hz}$, 1H) 7.74 (d, $J=8\text{Hz}$, 1H)

【0341】

b) 7- (2-ブチニル) -1- (2-シアノベンジル) -6-オキソ-8- (ピペラジン-1-イル) -6, 7-ジヒドロ-1H-プリン-2-カルボニトリル 塩酸塩

【化 205】



4- [7- (2-ブチニル) -2-シアノ-1- (2-シアノベンジル) -6-オキソ-6, 7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル] ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル 6.1 mg、トリフルオロ酢酸 0.2 ml の混合物を室温 20 分攪拌した。反応液を濃縮し、残渣を 20-60% メタノール/水 (0.1% 濃塩酸) 溶媒を用いて逆相カラムクロマトグラフィーで精製し、標記化合物 5.0 mg を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6)

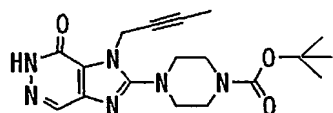
δ 1.80 (s, 3H) 3.30 (s, 4H) 3.60-3.70 (m, 4H) 5.09 (s, 2H) 5.60 (s, 2H)
7.27 (d, $J=8\text{Hz}$, 1H) 7.54 (t, $J=8\text{Hz}$, 1H) 7.68 (t, $J=8\text{Hz}$, 1H) 7.94 (d, $J=8\text{Hz}$, 1H) 9.36 (br.s, 2H)

【0342】

実施例 123. 3-(2-ブチニル)-2-(ピペラジン-1-イル)-5-(2-プロピニル)-3,5-ジヒドロイミダゾ[4,5-d]ピリダジン-4-オン トリフルオロ酢酸塩

a) 4-[1-(2-ブチニル)-7-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-d]ピリダジン-2-イル]ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル

【化206】



室温で3-(2-ブチニル)-2-(ピペラジン-1-イル)-3,5-ジヒドロイミダゾ[4,5-d]ピリダジン-4-オン トリフルオロ酢酸塩0.448gのN,N-ジメチルホルムアミド20ml溶液にトリエチルアミン0.299g、4-ジメチルアミノピリジン0.023g、および二炭酸ジ-t-ブチル0.645gを加え、5時間攪拌した後、水酸化ナトリウムの5N水溶液2mlを加え、さらに1時間攪拌した。反応液を酢酸エチル200mlおよび塩化アンモニウムの飽和水溶液100mlに注ぎ、有機層を水100mlで2回、塩化ナトリウムの飽和水溶液100mlで順次洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、酢酸エチル溶出分画より、標記化合物0.298gを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)

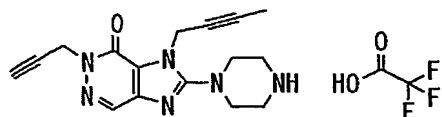
δ 1.50 (s, 9H) 1.84 (t, $J=2.3\text{Hz}$, 3H) 3.41 (m, 4H) 3.63 (m, 4H) 5.06 (q, $J=2.3\text{Hz}$, 2H) 8.17 (s, 1H) 9.92 (br.s, 1H)

【0343】

b) 3-(2-ブチニル)-2-(ピペラジン-1-イル)-5-(2-プロ

ピニル) - 3, 5-ジヒドロイミダゾ[4, 5-d]ピリダジン-4-オン ト
リフルオロ酢酸塩

【化207】



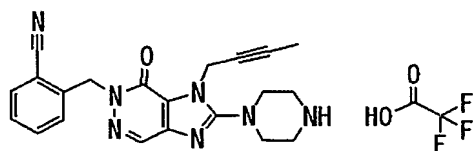
4-[1-(2-ブチニル)-7-オキソ-6, 7-ジヒドロ-1H-イミダゾ
[4, 5-d]ピリダジン-2-イル]ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチ
ルエステル 0.010 g の N, N-ジメチルホルムアミド 0.5 ml 溶液に炭酸
カリウム 0.005 g および 3-ブロモ-1-プロピン 0.003 ml を加え、
室温で 10 時間攪拌した。反応液に酢酸エチル 1 ml、水 1 ml を加え分液し、
有機層を濃縮し残渣をジクロロメタン 0.5 ml およびトリフルオロ酢酸 0.5
ml に溶解し、1 時間攪拌した後、濃縮した。残渣を逆相系高速液体クロマトグ
ラフィーにて精製し、標記化合物 0.011 g を得た。

MS m/e (ESI) 311.29 (MH⁺-CF₃COOH)

【0344】

実施例 124. 2-[3-(2-ブチニル)-4-オキソ-2-(ピペラジン
-1-イル)-3, 4-ジヒドロイミダゾ[4, 5-d]ピリダジン-5-イル
メチル]ベンゾニトリル トリフルオロ酢酸塩

【化208】



4-[1-(2-ブチニル)-7-オキソ-6, 7-ジヒドロ-1H-イミダゾ
[4, 5-d]ピリダジン-2-イル]ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチ
ルエステルおよび 2-ブロモメチルベンゾニトリルを用いて実施例 123 b) と
同様に処理し、標記化合物を得た。

¹H-NMR(CD₃OD)

δ 1.81 (t, J=2.5Hz, 3H) 3.45-3.49 (m, 4H) 3.66-3.70 (m, 4H) 5.15 (q, J=

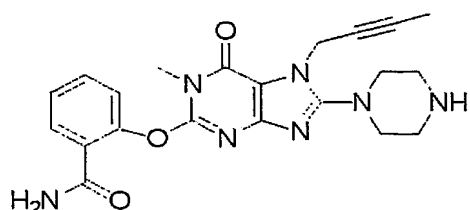
2.5Hz, 2H) 5.62 (s, 2H) 7.34 (dd, J=7.6, 1.5Hz, 1H) 7.45 (td, J=7.6, 1.5Hz, 1H) 7.59 (td, J=7.6, 1.7Hz, 1H) 7.75 (dd, J=7.6, 1.7Hz, 1H) 8.25 (s, 1H)

MS m/e (ESI) 388.32 (MH⁺-CF₃COOH)

【0345】

実施例 125. 2-[7-(2-ブチニル)-1-メチル-6-オキソ-8-(ピペラジン-1-イル)-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-2-イルオキシ]ベンズアミド

【化209】



4-[7-(2-ブチニル)-2-(2-カルバモイルフェノキシ)-1-メチル-6-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル 53.0 g をトリフルオロ酢酸 160 ml に溶解し、室温にて1時間攪拌した。反応液に2 M水酸化ナトリウム水溶液 1250 ml を滴下し、室温にて1時間50分攪拌した。白色沈殿物をろ別、得られた白色固体を水、エタノールにて洗浄し、60℃で一晩乾燥し標記化合物を42.8 g 得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆)

δ 1.78 (t, J=2.4Hz, 3H) 2.82-2.86 (m, 4H) 3.18-3.22 (m, 4H) 3.36 (s, 3H) 4.91 (q, 2.4Hz, 2H) 6.58 (td, J=8.4, 1.2 Hz, 1H) 6.63 (dd, J=8.0, 0.8 Hz, 1H) 7.14 (ddd, J=8.0, 7.2, 2.0Hz, 1H) 7.80 (dd, J=7.6, 2.0Hz, 1H)

MS m/e (ESI) 422 (MH⁺)

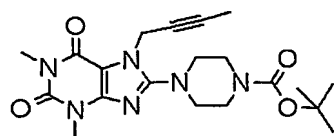
【0346】

実施例 126. 7-(2-ブチニル)-1,3-ジメチル-8-(ピペラジン-1-イル)-3,7-ジヒドロプリン-2,6-ジオン

a) 4-[7-(2-ブチニル)-1,3-ジメチル-2,6-ジオキソ-2,3,6,7-テトラヒドロ-1H-

プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸第三ブチルエステル

【化 2 1 0】



8-クロロテオフィリン4.9gおよび炭酸カリウム5gをN,N-ジメチルホルムアミド100mlに溶解し、1-ブロモ-2-ブチン2.4mlを加えた。室温で終夜攪拌した後、酢酸エチルにて希釈し、水にて洗浄した。不溶の白色固体をろ取り、酢酸エチルにて洗浄し、7-(2-ブチニル)-8-クロロ-1,3-ジメチル-3,7-ジヒドロプリン-2,6-ジオン3.8gを得た。次いで得られた7-(2-ブチニル)-8-クロロ-1,3-ジメチル-3,7-ジヒドロプリン-2,6-ジオン1.8gおよび1-ピペラジincarボン酸第三ブチルエステル3.7gを150℃にて1時間攪拌した。室温に冷却した後、酢酸エチルにて抽出し、有機層を水、飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、ヘキサン-酢酸エチル(1:4)溶出分画より標記化合物1.6gを得た。

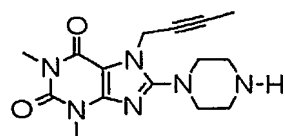
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)

δ : 1.49 (s, 9H) 1.82 (t, $J=2.4\text{Hz}$, 3H) 3.33-3.36 (m, 4H) 3.40 (s, 3H) 3.52 (s, 3H) 3.58-3.61 (m, 4H) 4.88 (q, $J=2.4\text{Hz}$, 2H)

【 0 3 4 7】

b) 7-(2-ブチニル)-1,3-ジメチル-8-(ピペラジン-1-イル)-3,7-ジヒドロプリン-2,6-ジオン

【化 2 1 1】



4-[7-(2-ブチニル)-1,3-ジメチル-2,6-ジオキソ-2,3,6,7-テトラヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸第三ブチルエステル2.5gをトリフルオロ酢酸15mlに溶解し、室温にて30分攪拌した。溶媒を減圧留去した後、残渣をNHシリカゲル(アミノ基で表面処理をされたシリカゲル:富士シリシア化学製 NH-DM20

35)を用いたカラムクロマトグラフィーにて精製し、酢酸エチル溶出分画より標記化合物1.6gを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)

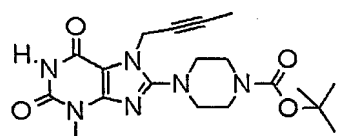
δ : 1.82 (t, $J=2.4\text{Hz}$, 3H) 3.13-3.16 (m, 4H) 3.40 (s, 3H) 3.46-3.48 (m, 4H) 3.52 (s, 3H) 4.87 (q, $J=2.4\text{Hz}$, 2H)

【0348】

実施例 127. 7-(2-ブチニル)-3-メチル-8-(ピペラジン-1-イル)-3,7-ジヒドロプリン-2,6-ジオン

a) 4-[7-(2-ブチニル)-3-メチル-2,6-ジオキソ-2,3,6,7-テトラヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸第三ブチルエステル

【化212】



3-メチルキサンチン1.1gを N,N-ジメチルホルムアミド15mlに溶解し、炭酸カリウム1.0gおよび1-ブロモ-2-ブチン0.64mlを加えた。室温で終夜攪拌した後、酢酸エチルにて希釈し、水にて洗浄した。不溶の白色固体をろ取り、酢酸エチルにて洗浄し、7-(2-ブチニル)-3-メチル-3,7-ジヒドロプリン-2,6-ジオン1.3gを得た。次いで得られた7-(2-ブチニル)-3-メチル-3,7-ジヒドロプリン-2,6-ジオン1.3gをN,N-ジメチルホルムアミド15mlに溶解し、氷冷下N-クロロスクシンイミド0.89gを加えた。室温で3時間攪拌した後、酢酸エチルにて希釈し、水にて洗浄した。不溶の白色固体をろ取り、酢酸エチルにて洗浄し、7-(2-ブチニル)-8-クロロ-3-メチル-3,7-ジヒドロプリン-2,6-ジオン1.1gを得た。さらに得られた7-(2-ブチニル)-8-クロロ-3-メチル-3,7-ジヒドロプリン-2,6-ジオン1.4gおよび1-ピペラジンカルボン酸第三ブチルエステル2.8gを150℃にて1時間攪拌した。室温に冷却した後、酢酸エチルにて抽出し、有機層を水、飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、ヘキサン-酢酸エチル(1:4)溶出分画より標記化合物1.1gを得た。

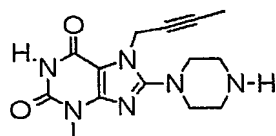
¹H-NMR(CDCl₃)

δ: 1.49 (s, 9H) 1.82 (t, J=2.4Hz, 3H) 3.35-3.37 (m, 4H) 3.47 (s, 3H) 3.58-3.61 (m, 4H) 4.85 (q, J=2.4Hz, 2H) 7.73 (s, 1H)

【0349】

b) 7-(2-ブチニル)-3-メチル-8-(ピペラジン-1-イル)-3,7-ジヒドロプリン-2,6-ジオン

【化213】



4-[7-(2-ブチニル)-3-メチル-2,6-ジオキソ-2,3,6,7-テトラヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸第三ブチルエステルを用いて実施例126-b)と同様に処理し、標記化合物を得た。

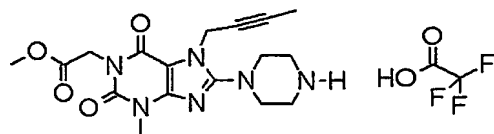
¹H-NMR(CDCl₃)

δ: 1.82 (t, J=2.4Hz, 3H) 3.02-3.05 (m, 4H) 3.37-3.39 (m, 4H) 3.48 (s, 3H) 4.85 (q, J=2.4Hz, 2H)

【0350】

実施例128. [7-(2-ブチニル)-3-メチル-2,6-ジオキソ-8-(ピペラジン-1-イル)-2,3,6,7-テトラヒドロプリン-1-イル]酢酸メチルエステル トリフルオロ酢酸塩

【化214】



4-[7-(2-ブチニル)-3-メチル-2,6-ジオキソ-2,3,6,7-テトラヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸第三ブチルエステル15mgおよび炭酸カリウム7mgをN,N-ジメチルホルムアミド1mlに溶解し、ブromo酢酸メチル10μlを加えた。室温で終夜攪拌した後、酢酸エチルにて希釈し、水にて洗浄した。溶媒を留去した後、残渣をトリフルオロ酢酸0.5mlに溶解し、室温にて30分攪拌した。溶媒を留

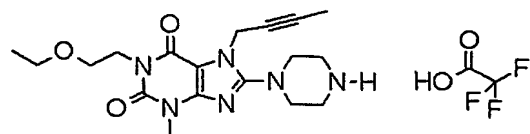
去した後、残渣の半分量を逆相系のカラムで溶出溶媒として水アセトニトリルトリフルオロ酢酸系を用いたHPLCにて精製し、標記化合物6.9 mgを得た。

MS m/e (ESI) 375 (MH⁺-CF₃COOH)

【0351】

実施例 129. 7-(2-ブチニル)-1-(2-エトキシエチル)-3-メチル-8-(ピペラジン-1-イル)-3,7-ジヒドロプリン-2,6-ジオン トリフルオロ酢酸塩

【化215】



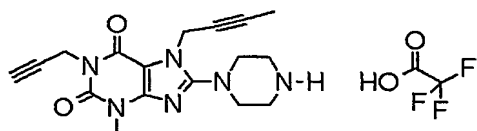
2-プロモエチルエチルエーテルを用いて実施例 128 と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS m/e (ESI) 375 (MH⁺-CF₃COOH)

【0352】

実施例 130. 7-(2-ブチニル)-3-メチル-8-(ピペラジン-1-イル)-1-(2-プロピニル)-3,7-ジヒドロプリン-2,6-ジオン トリフルオロ酢酸塩

【化216】



【0353】

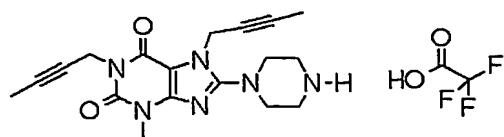
プロパルギルブロミドを用いて実施例 128 と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS m/e (ESI) 341 (MH⁺-CF₃COOH)

【0354】

実施例 131. 1,7-ビス(2-ブチニル)-3-メチル-8-(ピペラジン-1-イル)-3,7-ジヒドロプリン-2,6-ジオン トリフルオロ酢酸塩

【化 2 1 7】



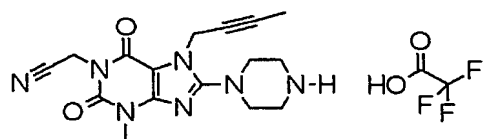
1-ブロモ-2-ブチンを用いて実施例 1 2 8 と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS m/e (ESI) 355 (MH⁺-CF₃COOH)

【 0 3 5 5】

実施例 1 3 2. [7-(2-ブチニル)-3-メチル-2,6-ジオキソ-8-(ピペラジン-1-イル)-2,3,6,7-テトラヒドロプリン-1-イル]アセトニトリル トリフルオロ酢酸塩

【化 2 1 8】



ブロモアセトニトリルを用いて実施例 1 2 8 と同様に処理し、標記化合物を得た。

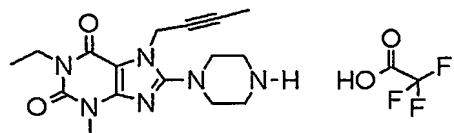
。

MS m/e (ESI) 342 (MH⁺-CF₃COOH)

【 0 3 5 6】

実施例 1 3 3. 7-(2-ブチニル)-1-エチル-3-メチル-8-(ピペラジン-1-イル)-3,7-ジヒドロプリン-2,6-ジオン トリフルオロ酢酸塩

【化 2 1 9】



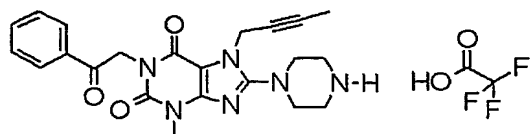
ヨウ化エチルを用いて実施例 1 2 8 と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS m/e (ESI) 331 (MH⁺-CF₃COOH)

【 0 3 5 7】

実施例 1 3 4. 7-(2-ブチニル)-3-メチル-1-[(2-オキソ-2-フェニル)エチル]-8-(ピペラジン-1-イル)-3,7-ジヒドロプリン-2,6-ジオン トリフルオロ酢酸塩

【化 2 2 0】



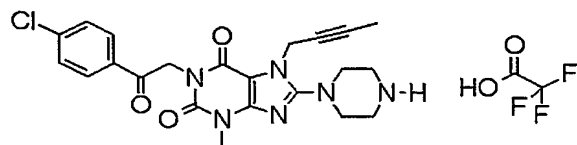
2-ブロモアセトフェノンを用いて実施例 128 と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS m/e (ESI) 421 (MH⁺-CF₃COOH)

【0 3 5 8】

実施例 135. 7-(2-ブチニル)-1-[2-(4-クロロフェニル)-2-オキシエチル]-3-メチル-8-(ピペラジン-1-イル)-3,7-ジヒドロプリン-2,6-ジオン トリフルオロ酢酸塩

【化 2 2 1】



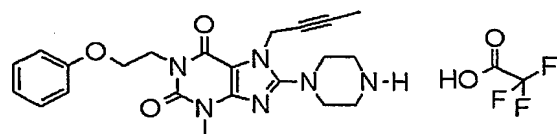
2-ブロモ-4'-クロロアセトフェノンを用いて実施例 128 と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS m/e (ESI) 455 (MH⁺-CF₃COOH)

【0 3 5 9】

実施例 136. 7-(2-ブチニル)-3-メチル-1-(2-フェノキシエチル)-8-(ピペラジン-1-イル)-3,7-ジヒドロプリン-2,6-ジオン トリフルオロ酢酸塩

【化 2 2 2】



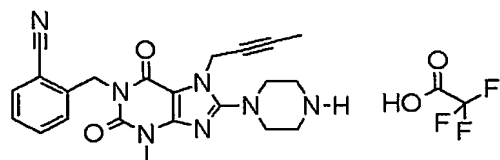
2-フェノキシエチルブロミドを用いて実施例 128 と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS m/e (ESI) 423 (MH⁺-CF₃COOH)

【0 3 6 0】

実施例 137. 2-[7-(2-ブチニル)-3-メチル-2,6-ジオキソ-8-(ピペラジン-1-イル)-2,3,6,7-テトラヒドロプリン-1-イルメチル]ベンゾニトリル トリフルオロ酢酸塩

【化 223】



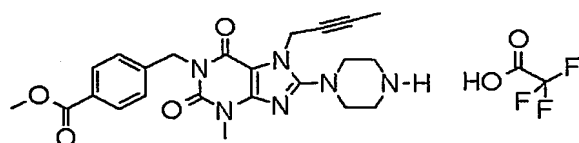
2-シアノベンジルブロミドを用いて実施例 128 と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS m/e (ESI) 418(MH⁺-CF₃COOH)

【0361】

実施例 138. 4-[7-(2-ブチニル)-3-メチル-2,6-ジオキソ-8-(ピペラジン-1-イル)-2,3,6,7-テトラヒドロプリン-1-イルメチル]安息香酸メチルエステル トリフルオロ酢酸塩

【化 224】



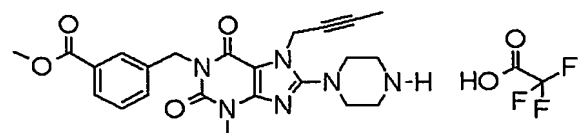
4-(ブロモメチル)安息香酸メチルエステルを用いて実施例 128 と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS m/e (ESI) 451(MH⁺-CF₃COOH)

【0362】

実施例 139. 3-[7-(2-ブチニル)-3-メチル-2,6-ジオキソ-8-(ピペラジン-1-イル)-2,3,6,7-テトラヒドロプリン-1-イルメチル]安息香酸メチルエステル トリフルオロ酢酸塩

【化 225】



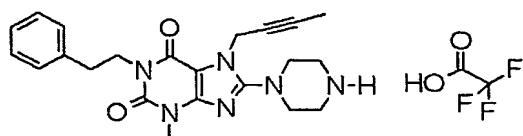
3-(ブロモメチル)安息香酸メチルエステルを用いて実施例 128 と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS m/e (ESI) 451 (MH⁺-CF₃COOH)

【0363】

実施例 140. 7-(2-ブチニル)-3-メチル-1-(2-フェニルエチル)-8-(ピペラジン-1-イル)-3,7-ジヒドロプリン-2,6-ジオン トリフルオロ酢酸塩

【化 226】



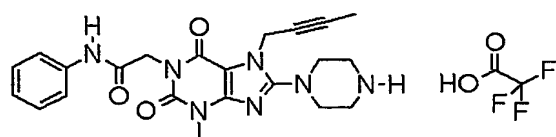
(2-ブロモエチル)ベンゼンを用いて実施例 128 と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS m/e (ESI) 407 (MH⁺-CF₃COOH)

【0364】

実施例 141. 2-[7-(2-ブチニル)-3-メチル-2,6-ジオキソ-8-(ピペラジン-1-イル)-2,3,6,7-テトラヒドロプリン-1-イル]-N-フェニルアセトアミド トリフルオロ酢酸塩

【化 227】



4-[1-カルボキシメチル-3-メチル-7-(2-ブチニル)-2,6-ジオキソ-2,3,6,7-テトラヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸第三ブチルエステル25mgをテトラヒドロフラン1mlに溶解し、アニリン5μl、1,1-カルボニルジイミダゾール9mgおよびトリエチルアミン8μlを加え、60℃で5時間攪拌した。酢酸エチルにて希釈し、水にて洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去した後、残渣をトリフルオロ酢酸0.5mlに溶解し、室温にて30分攪拌した。溶媒を留去した後、残渣の半分量を逆相系のカラムで溶出溶媒として水アセトニトリルトリフルオロ酢酸系を用いたHPLCにて精製し、標記化合物2.74mgを得た。

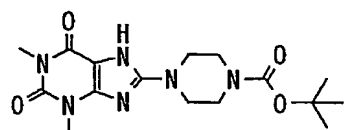
MS m/e (ESI) 436 (MH⁺-CF₃COOH)

【0365】

実施例 142. 7-(2-メトキシフェニル)-1,3-ジメチル-8-(ピペラジン-1-イル)-3,7-ジヒドロプリン-2,6-ジオン トリフルオロ酢酸塩

a) 4-(1,3-ジメチル-2,6-ジオキソ-2,3,6,7-テトラヒドロ-1H-プリン-8-イル)ピペラジン-1-カルボン酸 第三ブチルエステル

【化228】



8-クロロテオフィリン3.5gとピペラジン-1-カルボン酸第三ブチルエステル11.69gを混合し110°Cで、終夜攪拌した後、酢酸エチル、水にて希釈し、不溶の白色固体をろ取した。酢酸エチルにて洗浄し、標記化合物3.65gを得た。

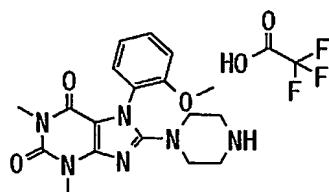
¹H-NMR(CDCl₃)

δ: 1.48 (s, 9H) 3.38 (s, 3H) 3.54-3.57 (m, 7H) 3.66-3.69 (m, 4H) 11.58 (s, 1H)

【0366】

b) 7-(2-メトキシフェニル)-1,3-ジメチル-8-(ピペラジン-1-イル)-3,7-ジヒドロプリン-2,6-ジオン トリフルオロ酢酸塩

【化229】



4-(1,3-ジメチル-2,6-ジオキソ-2,3,6,7-テトラヒドロ-1H-プリン-8-イル)ピペラジン-1-カルボン酸第三ブチルエステル11mg、2-メトキシフェニルボロン酸15mg、酢酸銅(II) 10mgを、無水テトラヒドロフラン0.5mlにけん濁し、ピリジン0.1mlを加え、室温にて5日間攪拌した。反応液を、NHシリカゲルを充填したショートカラムを用いてろ過し、ろ液を濃縮した。残渣を、トリフルオロ酢酸0.5mlに

溶解し、室温にて30分攪拌した。溶媒を濃縮した後、残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィーにて精製し、標記化合物3.53mgを得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$

δ : 3.05-3.20 (m, 4H) 3.29 (s, 3H) 3.50-3.51 (m, 7H) 3.81 (s, 3H) 7.04-7.07 (m, 2H) 7.26-7.30 (m, 1H) 7.47 (dt, $J=2.0, 8.0\text{Hz}$, 1H)

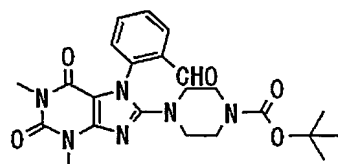
MS m/e (ESI) 371 ($\text{MH}^+-\text{CF}_3\text{COOH}$)

【0367】

実施例 143. 7-(2-シアノフェニル)-1,3-ジメチル-8-(ピペラジン-1-イル)-3,7-ジヒドロプリン-2,6-ジオン トリフルオロ酢酸塩

a) 4-[7-(2-ホルミルフェニル)-1,3-ジメチル-2,6-ジオキソ-2,3,6,7-テトラヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸第三ブチルエステル

【化230】



4-(1,3-ジメチル-2,6-ジオキソ-2,3,6,7-テトラヒドロ-1H-プリン-8-イル)ピペラジン-1-カルボン酸第三ブチルエステル226mg、2-ホルミルフェニルボロン酸20mg、酢酸銅(II) 200mgを、無水テトラヒドロフラン5mlにけん濁し、ピリジン0.2mlを加え、室温にて5日間攪拌した。反応液を、シリカゲルを充填したショートカラムを用いてろ過し、ろ液を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、ヘキサン 酢酸エチル1:1溶出分画より、標記化合物51mgを得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$

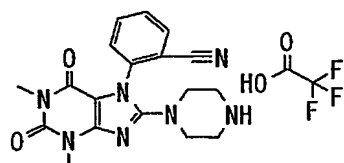
δ : 1.42 (s, 9H) 3.10-3.14 (m, 4H) 3.25-3.34 (m, 7H) 3.60 (s, 3H) 7.53 (dd, $J=1.2, 8.0\text{Hz}$, 1H) 7.63-7.67 (m, 1H) 7.73-7.78 (m, 1H) 8.02-8.04 (m, 1H) 9.86 (s, 1H)

【0368】

b) 7-(2-シアノフェニル)-1,3-ジメチル-8-(ピペラジン-1-イル)-3,7-ジヒドロ

プリン-2,6-ジオン トリフルオロ酢酸塩

【化231】



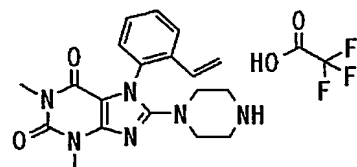
4-[7-(2-ホルミルフェニル)-1,3-ジメチル-2,6-ジオキソ-2,3,6,7-テトラヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸第三ブチルエステル13mg、ヒドロキシルアミン塩酸塩10mgをエタノール1ml、水0.2mlに溶解し、酢酸カリウム約10mgを加え、室温にて0.5時間攪拌した。反応液を酢酸エチルにて希釈し、炭酸水素ナトリウム水溶液にて洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムにて乾燥し、ろ過、ろ液を減圧濃縮し、4-[7-[2-(ヒドロキシイミノメチル)フェニル]-1,3-ジメチル-2,6-ジオキソ-2,3,6,7-テトラヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸第三ブチルエステルを得た。このものを、ジクロロメタン0.5mlに溶解し、トリエチルアミン約0.05ml、メタンスルフォニルクロリド0.05mlを加え、室温にて0.5時間攪拌した。溶媒を留去し、残渣をトリフルオロ酢酸に溶解し、濃縮した。残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィーにて精製し、標記化合物4.14mgを得た。

MS m/e (ESI) 366 (MH⁺-CF₃COOH)

【0369】

実施例144. 7-(2-ビニルフェニル)-1,3-ジメチル-8-(ピペラジン-1-イル)-3,7-ジヒドロプリン-2,6-ジオン トリフルオロ酢酸塩

【化232】



カリウム第三ブトキシド9mgをテトラヒドロフラン1mlに溶解し、メチルトリフェニルフォスフォニウムブロミド31mgを加え、室温にて30分攪拌した。4-[7-(2-ホ

ルミルフェニル)-1,3-ジメチル-2,6-ジオキソ-2,3,6,7-テトラヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸第三ブチルエステル20mgのテトラヒドロフラン1ml溶解液を加え、室温にて1時間攪拌した。反応液を酢酸エチルにて希釈し、水にて洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムにて乾燥し、ろ過、ろ液を減圧濃縮し、4-[7-(2-ビニルフェニル)-1,3-ジメチル-2,6-ジオキソ-2,3,6,7-テトラヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸第三ブチルエステル40mg得た。このもの12mgをトリフルオロ酢酸に溶解し、濃縮した。残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィーにて精製し、標記化合物4.38mgを得た。

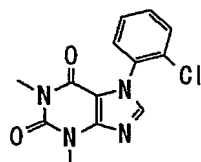
MS m/e (ESI) 367 (MH⁺-CF₃COOH)

【0370】

実施例 145. 7-(2-クロロフェニル)-1,3-ジメチル-8-(ピペラジン-1-イル)-3,7-ジヒドロプリン-2,6-ジオン

a) 7-(2-クロロフェニル)-1,3-ジメチル-3,7-ジヒドロプリン-2,6-ジオン

【化233】



テオフィリン510mg、2-クロロフェニルボロン酸1g、酢酸銅(II) 220mgをN,N-ジメチルホルムアミド10mlにけん濁し、ピリジン1mlを加え、室温にて終夜攪拌した。反応液を酢酸エチルにて希釈し、30%アンモニア水にて洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムにて乾燥し、ろ過、ろ液を減圧濃縮し、残渣をエーテルでトリチュレーションし、標記化合物147mgを得た。

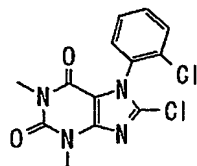
¹H-NMR(CDCl₃)

δ: 3.72 (s, 3H) 3.68 (s, 3H) 7.43-7.51 (m, 3H) 7.57-7.60 (m, 1H) 7.68 (s, 1H)

【0371】

b) 8-クロロ-7-(2-クロロフェニル)-1,3-ジメチル-3,7-ジヒドロプリン-2,6-ジオン

【化 234】

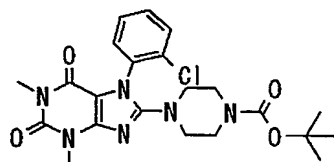


7-(2-クロロフェニル)-1,3-ジメチル-3,7-ジヒドロプリン-2,6-ジオン138mg、N-クロロスクシイミド78mgを、N,N-ジメチルホルムアミド1mlにけん濁し、室温にて2時間攪拌した。反応液を酢酸エチルにて希釈し、水にて洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムにて乾燥し、ろ過、ろ液を減圧濃縮し、標記化合物151mgを得た。

【0372】

c) 4-[7-(2-クロロフェニル)-1,3-ジメチル-2,6-ジオキソ-2,3,6,7-テトラヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸第三ブチルエステル

【化 235】



8-クロロ-7-(2-クロロフェニル)-1,3-ジメチル-3,7-ジヒドロプリン-2,6-ジオン142mg、ピペラジン-1-カルボン酸第三ブチルエステル500mgを混合し150°Cで、4時間攪拌した後、酢酸エチル、にて希釈し、水で洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムにて乾燥し、ろ過、ろ液を減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、ヘキサン 酢酸エチル2:3溶出分画より、標記化合物143mgを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)

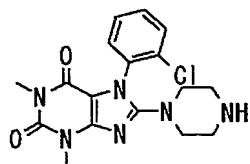
δ : 1.43 (s, 9H) 3.21-3.23 (m, 4H) 3.30 (s, 3H) 3.31-3.35 (m, 4H) 3.58 (s, 3H) 7.42-7.51 (m, 3H) 7.55-7.57 (m, 1H)

【0373】

d) 7-(2-クロロフェニル)-1,3-ジメチル-8-(ピペラジン-1-イル)-3,7-ジヒドロ

プリン-2,6-ジオン

【化 236】



4-[7-(2-クロロフェニル)-1,3-ジメチル-2,6-ジオキソ-2,3,6,7-テトラヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸第三ブチルエステル102mgをトリフルオロ酢酸5mlに溶解し、室温にて30分攪拌した。溶媒を留去した後、残渣をNH-シリカゲルを用いたカラムクロマトグラフィーにて精製し、酢酸エチル-メタノール 9:1 溶出分画より、標記化合物109mgを得た。

 $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$

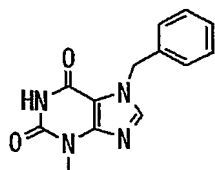
δ : 2.77 (dt, $J=1.6, 4.8\text{Hz}$, 4H) 3.24 (t, $J=5.2\text{Hz}$, 4H) 3.30 (s, 3H) 3.58 (s, 3H) 7.41-7.44 (m, 2H) 7.48-7.51 (m, 1H) 7.55-7.56 (m, 1H)

【0374】

実施例 146. 7-(2-クロロフェニル)-3-メチル-8-(ピペラジン-1-イル)-3,7-ジヒドロプリン-2,6-ジオン トリフルオロ酢酸塩

a) 7-ベンジル-3-メチル-3,7-ジヒドロプリン-2,6-ジオン

【化 237】



3-メチルキサンチン2.882gをN,N-ジメチルホルムアミド40mlに懸濁し、炭酸カリウム3g、ベンジルブロミド2.5mlを加え、室温にて終夜攪拌した。反応液を酢酸エチルにて希釈し、1N-塩酸にて洗浄した。析出した結晶をろ過し、酢酸エチルで洗浄し、標記化合物3.18gを得た。

 $^1\text{H-NMR}(\text{d}_6\text{-DMSO})$

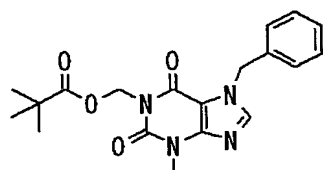
δ : 3.32 (s, 3H) 5.42 (s, 2H) 7.27-7.35 (m, 5H) 8.21 (s, 1H) 11.13 (s, 1

H)

【0375】

b) 2,2-ジメチルプロピオン酸 7-ベンジル-3-メチル-2,6-ジオキソ-2,3,6,7-テトラヒドロプリン-1-イルメチルエステル

【化238】



7-ベンジル-3-メチル-3,7-ジヒドロプリン-2,6-ジオン3.18gをN,N-ジメチルホルムアミド40mlに懸濁し、炭酸カリウム2.6g、クロロメチルピバレート2.15mlを加え、40°Cにて終夜攪拌した。反応液を酢酸エチルにて希釈し、1N-塩酸にて洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムにて乾燥し、ろ過、ろ液を減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、ヘキサン 酢酸エチル 1:3溶出分画より、標記化合物4.26gを得た。

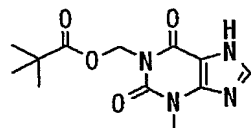
$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$

δ : 1.19 (s, 9H) 3.58 (s, 3H) 5.48 (s, 2H) 6.04 (s, 2H) 7.32-7.39 (m, 5H) 7.58 (s, 1H)

【0376】

c) 2,2-ジメチルプロピオン酸 3-メチル-2,6-ジオキソ-2,3,6,7-テトラヒドロプリン-1-イルメチルエステル

【化239】



2,2-ジメチルプロピオン酸 7-ベンジル-3-メチル-2,6-ジオキソ-2,3,6,7-テトラヒドロプリン-1-イルメチルエステル4.26gを酢酸100mlに溶解し、10%パラジウム炭素1.5gを加え、水素雰囲気下、室温にて終夜攪拌した。反応液をセライトろ過し、ろ液を濃縮し、標記化合物2.98gを得た。

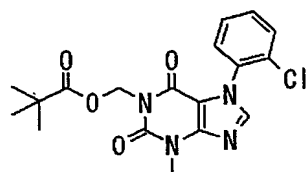
$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$

δ : 1.19 (s, 9H) 3.66 (s, 3H) 6.12 (s, 2H) 7.86 (s, 1H)

【0377】

d) 2,2-ジメチル-プロピオン酸 7-(2-クロロフェニル)-3-メチル-2,6-ジオキソ-2,3,6,7-テトラヒドロプリン-1-イルメチルエステル

【化240】

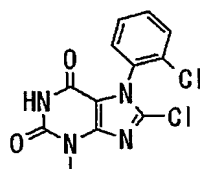


2,2-ジメチルプロピオン酸 3-メチル-2,6-ジオキソ-2,3,6,7-テトラヒドロプリン-1-イルメチルエステルを用いて、実施例 145a)と同様に処理し、標記化合物を得た。

【0378】

e) 8-クロロ-7-(2-クロロフェニル)-3-メチル-3,7-ジヒドロプリン-2,6-ジオン

【化241】



2,2-ジメチル-プロピオン酸 7-(2-クロロフェニル)-3-メチル-2,6-ジオキソ-2,3,6,7-テトラヒドロプリン-1-イルメチルエステル144mgをメタノール2ml、テトラヒドロフラン1mlに溶解し、水素化ナトリウム20mgを加え、室温にて終夜攪拌した。反応液を酢酸エチルにて希釈し、1N-塩酸にて洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムにて乾燥し、ろ過、ろ液を減圧濃縮した。残渣を酢酸エチル-ジエチルエーテルにてトリチュレーションし、7-(2-クロロフェニル)-3-メチル-3,7-ジヒドロプリン-2,6-ジオン 72mgを得た。このものをN,N-ジメチルホルムアミド1mlに溶解し、N-クロロスクシンイミド35mgを加えた。室温にて終夜攪拌し

、反応液を酢酸エチルにて希釈し、1N-塩酸にて洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムにて乾燥し、ろ過、ろ液を減圧濃縮し、標記化合物58mgを得た。

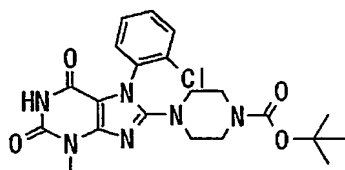
$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$

δ : 3.59 (s, 3H) 7.42 (dd, $J=1.6$, 7.6Hz, 1H) 7.47 (dt, $J=1.6$, 9.2Hz, 1H)
7.54 (dt, $J=1.6$, 7.2Hz, 1H) 7.61 (dt, $J=1.6$, 7.6Hz, 1H) 7.93 (br, 1H)

【0379】

f) 4-[7-(2-クロロフェニル)-3-メチル-2,6-ジオキソ-2,3,6,7-テトラヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸第三ブチルエステル

【化242】



8-クロロ-7-(2-クロロフェニル)-3-メチル-3,7-ジヒドロプリン-2,6-ジオン58mg、1-(第三ブトキシカルボニル)ピペラジン150mgを混合し、150°Cにて4時間攪拌した。反応液を酢酸エチルにて希釈し、水にて洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムにて乾燥し、ろ過、ろ液を減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、酢酸エチル溶出分画より、標記化合物44mgを得た。

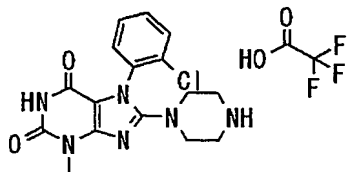
$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$

δ : 1.41 (s, 9H) 3.17-3.24 (m, 4H) 3.25-3.41 (m, 4H) 3.53 (s, 3H) 7.41-7.51 (m, 3H) 7.55 (dd, $J=2.0$, 7.6Hz, 1H) 7.66 (br, 1H)

【0380】

g) 7-(2-クロロフェニル)-3-メチル-8-(ピペラジン-1-イル)-3,7-ジヒドロプリン-2,6-ジオントリフルオロ酢酸塩

【化 2 4 3】



4-[7-(2-クロロフェニル)-3-メチル-2,6-ジオキソ-2,3,6,7-テトラヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸第三ブチルエステル8mgをトリフルオロ酢酸に溶解し、濃縮した。残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィーにて精製し、標記化合物3.86mgを得た。

MS m/e (ESI) 361 (MH⁺-CF₃COOH)

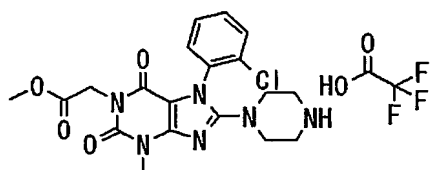
¹H-NMR(CDCl₃)

δ: 2.76-2.79 (m, 4H) 3.23-3.26 (m, 4H) 3.53 (s, 3H) 7.40-7.43 (m, 2H)
7.48-7.53 (m, 2H)

【0 3 8 1】

実施例 1 4 7. [7-(2-クロロフェニル)-3-メチル-2,6-ジオキソ-8-(ピペラジン-1-イル)-2,3,6,7-テトラヒドロプリン-1-イル]酢酸メチルエステル トリフル
オロ酢酸塩

【化 2 4 4】



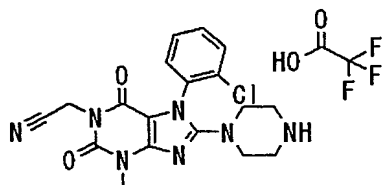
4-[7-(2-クロロフェニル)-3-メチル-2,6-ジオキソ-2,3,6,7-テトラヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸第三ブチルエステル18mgをN,N-ジメチルホルムアミド1mlに溶解し、ブromo酢酸メチル0.1ml、炭酸カリウム10mgを加え、室温にて3日間攪拌した。反応液を酢酸エチルにて希釈し、水にて洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムにて乾燥し、ろ過、ろ液を減圧濃縮した。残渣をトリフルオロ酢酸に溶解し、濃縮した。残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィーにて精製し、標記化合物8.79mgを得た。

MS m/e (ESI) 433 (MH⁺-CF₃COOH)

【0382】

実施例 148. 7-(2-クロロフェニル)-3-メチル-2,6-ジオキソ-8-(ピペラジン-1-イル)-2,3,6,7-テトラヒドロプリン-1-イル]アセトニトリル トリフルオロ酢酸塩

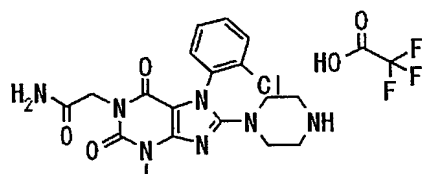
【化245】



【0383】

実施例 149. 2-[7-(2-クロロフェニル)-3-メチル-2,6-ジオキソ-8-(ピペラジン-1-イル)-2,3,6,7-テトラヒドロプリン-1-イル]アセトアミド トリフルオロ酢酸塩

【化246】



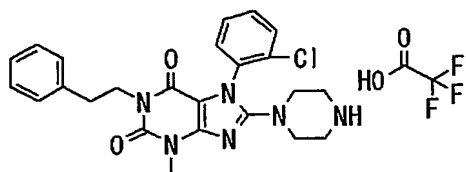
4-[7-(2-クロロフェニル)-3-メチル-2,6-ジオキソ-2,3,6,7-テトラヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸第三ブチルエステル18mgをN,N-ジメチルホルムアミド1mlに溶解し、ブromoアセトニトリル0.1ml、炭酸カリウム10mgを加え、室温にて3日間攪拌した。反応液を酢酸エチルにて希釈し、水にて洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムにて乾燥し、ろ過、ろ液を減圧濃縮した。残渣をアセトニトリル1mlに溶解し、トリメチルシリルイオジド0.05mlを加えた。室温にて1時間攪拌し、メタノールを加えた。反応液を濃縮した。残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィーにて精製し、7-(2-クロロフェニル)-3-メチル-2,6-ジオキソ-8-(ピペラジン-1-イル)-2,3,6,7-テトラヒドロプリン-1-イル]-アセトニトリルトリフルオロ酢酸塩7.43mg [MS m/e (ESI) 400 (MH⁺-CF₃COOH)]、[7-

(2-クロロフェニル)-3-メチル-2,6-ジオキソ-8-(ピペラジン-1-イル)-2,3,6,7-テトラヒドロプリン-1-イル]-アセトアミドトリフルオロ酢酸塩 3.71mg [MS m/e (ESI) 418 (MH⁺-CF₃COOH)] を得た。

【0384】

実施例 150. 7-(2-クロロフェニル)-3-メチル-1-(2-フェネチル)-8-(ピペラジン-1-イル)-3,7-ジヒドロプリン-2,6-ジオン トリフルオロ酢酸塩

【化 247】



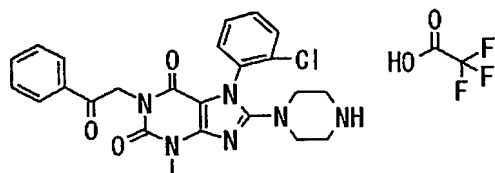
2-フェネチルブロミドを用いて、実施例 147 と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS m/e (ESI) 465 (MH⁺-CF₃COOH)

【0385】

実施例 151. 7-(2-クロロフェニル)-3-メチル-1-(2-オキソ-2-フェニルエチル)-8-(ピペラジン-1-イル)-3,7-ジヒドロプリン-2,6-ジオン トリフルオロ酢酸塩

【化 248】



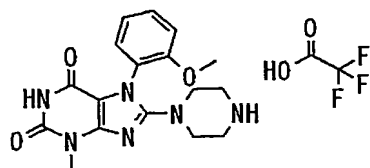
フェナシルブロミドを用いて、実施例 147 と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS m/e (ESI) 479 (MH⁺-CF₃COOH)

【0386】

実施例 152. 7-(2-メトキシフェニル)-3-メチル-8-(ピペラジン-1-イル)-3,7-ジヒドロプリン-2,6-ジオン トリフルオロ酢酸塩

【化 2 4 9】



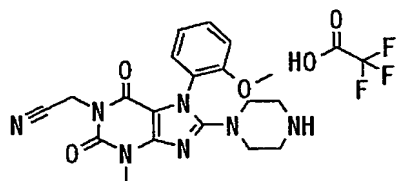
2-メトキシフェニルボロン酸を用いて、実施例 146 と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS m/e (ESI) 476 (MH⁺-CF₃COOH)

【0387】

実施例 153. 「7-(2-メトキシフェニル)-3-メチル-2,6-ジオキソ-8-(ピペラジン-1-イル)-2,3,6,7-テトラヒドロプリン-1-イル」アセトニトリル トリフルオロ酢酸塩

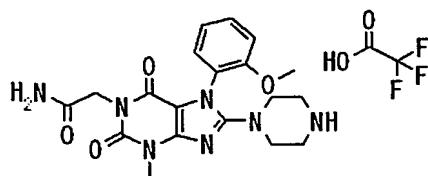
【化 2 5 0】



【0388】

実施例 154. 2-「7-(2-メトキシフェニル)-3-メチル-2,6-ジオキソ-8-(ピペラジン-1-イル)-2,3,6,7-テトラヒドロプリン-1-イル」アセトアミド トリフルオロ酢酸塩

【化 2 5 1】



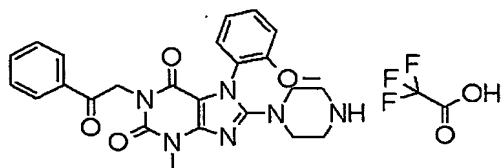
4-[7-(2-メトキシフェニル)-3-メチル-2,6-ジオキソ-2,3,6,7-テトラヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸第三ブチルエステルを用いて、実施例 148、149 と同様に処理し、[7-(2-メトキシフェニル)-3-メチル-2,6-ジ

オキソ-8-(ピペラジン-1-イル)-2,3,6,7-テトラヒドロプリン-1-イル]アセトニトリルトリフルオロ酢酸塩 [MS m/e (ESI) 396 (MH⁺-CF₃COOH)]、2-[7-(2-メトキシフェニル)-3-メチル-2,6-ジオキソ-8-(ピペラジン-1-イル)-2,3,6,7-テトラヒドロプリン-1-イル]アセトアミドトリフルオロ酢酸塩 [MS m/e (ESI) 414 (MH⁺-CF₃COOH)]を得た。

【0389】

実施例 155. 7-(2-メトキシフェニル)-3-メチル-1-(2-オキソ-2-フェニルエチル)-8-(ピペラジン-1-イル)-3,7-ジヒドロプリン-2,6-ジオン トリフルオロ酢酸塩

【化 252】



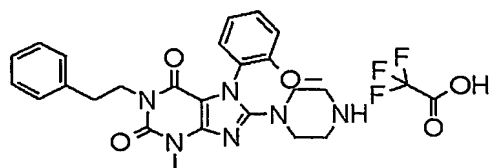
4-[7-(2-メトキシフェニル)-3-メチル-2,6-ジオキソ-2,3,6,7-テトラヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸第三ブチルエステルと2-プロモアセトフェノンを用いて、実施例 147と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS m/e (ESI) 475 (MH⁺-CF₃COOH)

【0390】

実施例 156. 7-(2-メトキシフェニル)-3-メチル-1-(2-フェニルエチル)-8-(ピペラジン-1-イル)-3,7-ジヒドロプリン-2,6-ジオン トリフルオロ酢酸塩

【化 253】



4-[7-(2-メトキシフェニル)-3-メチル-2,6-ジオキソ-2,3,6,7-テトラヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸第三ブチルエステルと(2-プロモエチル)ベンゼンを用いて、実施例 147と同様に処理し、標記化合物を得た。

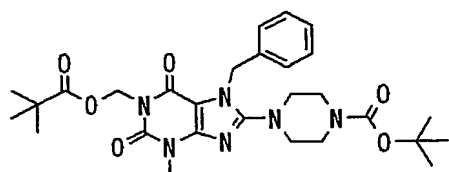
MS m/e (ESI) 461 (MH⁺-CF₃COOH)

【0391】

実施例 157. 7-(2-ビニルフェニル)-3-メチル-8-(ピペラジン-1-イル)-3,7-ジヒドロプリン-2,6-ジオン

a) 4-[7-ベンジル-1-(2,2-ジメチルプロピオニルオキシメチル)-3-メチル-2,6-ジオキソ-2,3,6,7-テトラヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸
第三ブチルエステル

【化254】

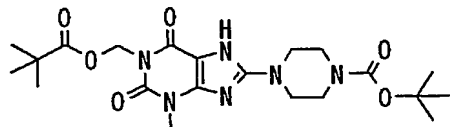


2,2-ジメチルプロピオン酸 7-ベンジル-3-メチル-2,6-ジオキソ-2,3,6,7-テトラヒドロプリン-1-イルメチルエステルを用いて、実施例 145 e), f) と同様に処理し、標記化合物を得た。

【0392】

b) 4-[1-(2,2-ジメチルプロピオニルオキシメチル)-3-メチル-2,6-ジオキソ-2,3,6,7-テトラヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸 第三ブチルエステル

【化255】



4-[7-ベンジル-1-(2,2-ジメチルプロピオニルオキシメチル)-3-メチル-2,6-ジオキソ-2,3,6,7-テトラヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸 第三ブチルエステル 2.227g を酢酸 100ml に溶解し、10%パラジウム炭素 1g を加え、水素雰囲気下、室温にて終夜攪拌した。反応液をろ過し、ろ液を濃縮し、標記化合物 1.89g を得た。

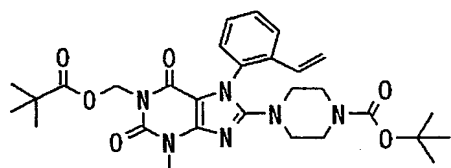
¹H-NMR(CDCl₃)

δ : 1.09 (s, 9H) 1.41 (s, 9H) 3.36 (s, 3H) 3.37-3.42 (m, 4H) 3.45-3.50 (m, 4H) 5.82 (s, 2H)

【0393】

c) 4-[1-(2,2-ジメチルプロピオニルオキシメチル)-7-(2-ビニルフェニル)-3-メチル-2,6-ジオキソ-2,3,6,7-テトラヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸第三ブチルエステル

【化256】



4-[1-(2,2-ジメチルプロピオニルオキシメチル)-3-メチル-2,6-ジオキソ-2,3,6,7-テトラヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸 第三ブチルエステルを用いて実施例143、実施例144と同様に処理し、標記化合物を得た。

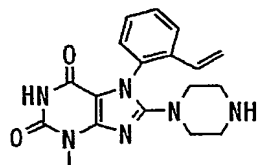
$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$

δ : 1.15 (s, 9H) 1.58 (s, 9H) 3.18 (br, 4H) 3.30 (br, 4H) 3.58 (s, 3H) 5.32 (d, $J=11.2\text{Hz}$, 1H) 5.75 (d, $J=17.2\text{Hz}$, 1H) 6.39 (dd, $J=10.8, 17.2\text{Hz}$, 1H) 7.34 (dd, $J=1.2, 7.6\text{Hz}$, 1H) 7.40 (dt, $J=1.6, 7.2\text{Hz}$, 1H) 7.46 (dt, $J=1.6, 7.6\text{Hz}$, 1H) 7.69 (dd, $J=1.6, 8.0\text{Hz}$, 1H)

【0394】

d) 7-(2-ビニルフェニル)-3-メチル-8-(ピペラジン-1-イル)-3,7-ジヒドロプリン-2,6-ジオン

【化257】



4-[1-(2,2-ジメチルプロピオニルオキシメチル)-7-(2-ビニルフェニル)-3-メチル-2,6-ジオキソ-2,3,6,7-テトラヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カ

ルボン酸第三ブチルエステル187mgをメタノール3mlに溶解し、水素化ナトリウム14mgを加えた。室温にて終夜攪拌し、反応液を1N-塩酸にて中和した。酢酸エチルで抽出し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過、溶媒留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、ヘキサン 酢酸エチル3:2溶出分画より、4-[3-メチル-2,6-ジオキソ-7-(2-ビニルフェニル)-2,3,6,7-テトラヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸第三ブチルエステル108mgを得た。このものをトリフルオロ酢酸2mlに溶解し、濃縮した。残渣をNH-シリカゲルにて精製し、酢酸エチル メタノール15:1溶出分画より、標記化合物84mgを得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$

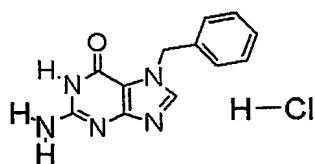
δ : 2.73 (t, $J=5.2\text{Hz}$, 4H) 3.19 (t, $J=5.2\text{Hz}$, 4H) 3.54 (s, 3H) 5.32 (dd, $J=1.2, 10.8\text{Hz}$, 1H) 5.74 (d, $J=0.8, 17.6\text{Hz}$, 1H) 6.41 (dd, $J=10.8, 17.2\text{Hz}$, 1H) 7.33 (dd, $J=1.2, 6.0\text{Hz}$, 1H) 7.38 (dt, $J=1.6, 7.6\text{Hz}$, 1H) 7.45 (dt, $J=1.6, 7.6\text{Hz}$, 1H) 7.68 (dd, $J=1.6, 8.0\text{Hz}$, 1H)

【0395】

実施例 158. 7-(2-クロロフェニル)-3-エチル-8-(ピペラジン-1-イル)-3,7-ジヒドロプリン-2,6-ジオントリフルオロ酢酸塩

a) 2-アミノ-7-ベンジル-1,7-ジヒドロプリン-6-オン 塩酸塩

【化258】



グアノシン100gのジメチルスルフォキシド500ml懸濁液に室温でベンジルブロミド100mlを滴下し、得られた反応混合物を室温で4時間攪拌した。さらに濃塩酸250mlを加えて室温で30分間攪拌した。反応混合物をメタノール3L中に注ぎ一晩攪拌した。析出した結晶を濾取し、メタノールで洗った後60℃で24時間通風乾燥して標記化合物82.5gを得た。

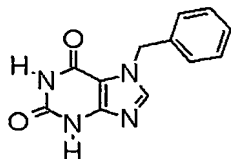
$^1\text{H-NMR}(\text{d}_6\text{-DMSO})$

δ : 5.23 (s, 2H) 7.32-7.42 (m, 5H) 8.92 (s, 1H)

【0396】

b) 7-ベンジル-3,7-ジヒドロプリン-2,6-ジオン

【化259】



2-アミノ-7-ベンジル-1,7-ジヒドロプリン-6-オン 塩酸塩12.88gの酢酸320mlと水32mlの白色懸濁液を110℃にて10分間、50℃で10分間攪拌した後、この反応混合液に亜硝酸ナトリウム12.88gの水溶液32mlを50℃にてゆっくりと滴下した。得られた反応混合物を50℃にて15時間攪拌し、得られた淡茶色懸濁液を濾取して標記化合物4.27gを得た。

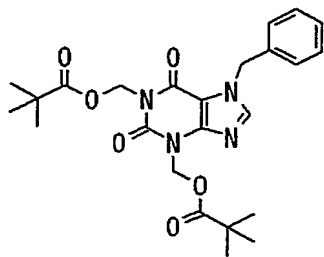
$^1\text{H-NMR}$ (d₆-DMSO)

δ : 5.39 (s, 2H) 7.27-7.35 (m, 5H) 8.11 (s, 1H) 10.86 (s, 1H) 11.57 (s, 1H)

【0397】

c) 2,2-ジメチル-プロピオニック アシッド [7-ベンジル-3-(2,2-ジメチル-プロピオニルオキシメチル)-2,6-ジオキソ-2,3,6,7-テトラヒドロプリン-1-イル]メチル エステル

【化260】



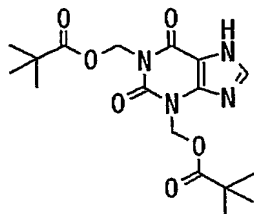
7-ベンジルキサンチン9.54gをN,N-ジメチルホルムアミド250mlに溶解し、炭酸カリウム17g、クロロメチルピヴァレート14.2mlを加え、50℃で終夜攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、水、1N-塩酸で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過、溶媒留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラ

フィーにて精製し、ヘキサン 酢酸エチル3:2溶出分画より、標記化合物12.8gを得た。

【0398】

d) 2,2-ジメチルプロピオン酸 [3-(2,2-ジメチルプロピオニルオキシメチル)-2,6-ジオキソ-2,3,6,7-テトラヒドロプリン-1-イル]メチルエステル

【化261】

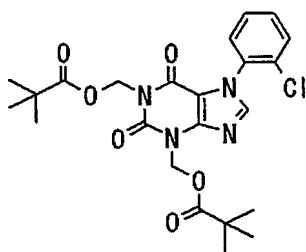


2,2-ジメチルプロピオン酸 [7-ベンジル-3-(2,2-ジメチルプロピオニルオキシメチル)-2,6-ジオキソ-2,3,6,7-テトラヒドロ-プリン-1-イル]メチル エステルを用いて実施例 157b)と同様に処理し、標記化合物を得た。

【0399】

e) 2,2-ジメチルプロピオニックアシッド[7-(2-クロロフェニル)-3-(2,2-ジメチルプロピオニルオキシメチル)-2,6-ジオキソ-2,3,6,7-テトラヒドロプリン-1-イル]メチルエステル

【化262】



2,2-ジメチルプロピオニックアシッド [3-(2,2-ジメチルプロピオニルオキシメチル)-2,6-ジオキソ-2,3,6,7-テトラヒドロプリン-1-イル]メチルエステルを用いて、実施例 146d)と同様に処理し、標記化合物を得た。

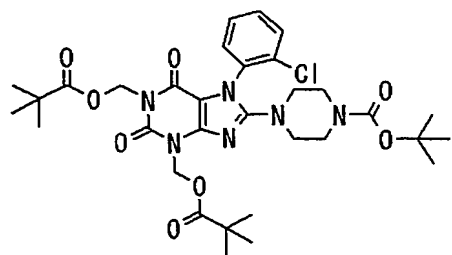
$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$

δ : 1.16 (s, 9H) 1.22 (s, 9H) 5.99 (s, 2H) 6.19 (s, 2H) 7.42-7.52 (m, 3H) 7.58-7.61 (m, 1H) 7.73 (s, 1H)

【0400】

f) 4-[7-(2-クロロフェニル)-1,3-ビス-(2,2-ジメチルプロピオニルオキシメチル)-2,6-ジオキソ-2,3,6,7-テトラヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸第三ブチルエステル

【化263】



2,2-ジメチルプロピオンickアシッド [7-(2-クロロフェニル)-3-(2,2-ジメチルプロピオニルオキシメチル)-2,6-ジオキソ-2,3,6,7-テトラヒドロプリン-1-イル]メチルエステルを用いて実施例146e)、f)と同様に処理し、標記化合物を得た。

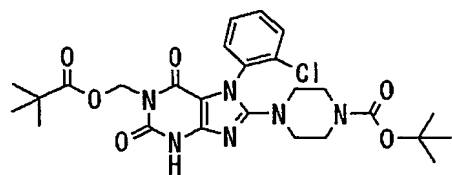
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)

δ : 1.16 (s, 9H) 1.23 (s, 9H) 1.44 (s, 9H) 3.20-3.35 (m, 4H) 3.32-3.37 (m, 4H) 5.92 (s, 2H) 6.09 (s, 2H) 7.41-7.49 (m, 2H) 7.52-7.57 (m, 2H)

【0401】

g) 4-[7-(2-クロロフェニル)-1-(2,2-ジメチルプロピオニルオキシメチル)-2,6-ジオキソ-2,3,6,7-テトラヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸第三ブチルエステル

【化264】



4-[7-(2-クロロフェニル)-1,3-ビス-(2,2-ジメチルプロピオニルオキシメチル)-2,6-ジオキソ-2,3,6,7-テトラヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸第三ブチルエステル2.227gをテトラヒドロフラン10ml、メタノール20mlに溶

解し、1,8-ジアザビシクロ[5,4,0]ウンデカ-7-エン0.518mlを加え、室温にて終夜攪拌した。1N-塩酸を加え、析出した固体をろ過、乾燥し、標記化合物1.025gを得た。

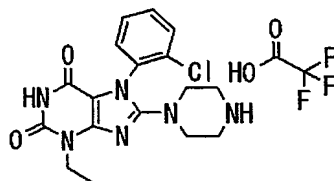
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)

δ : 1.16 (s, 9H) 1.44 (s, 9H) 3.22-3.24 (m, 4H) 3.33-3.35 (m, 4H) 5.90 (s, 2H) 7.43-7.47 (m, 2H) 7.51-7.57 (m, 2H) 8.71 (brs, 1H)

【0402】

h) 7-(2-クロロフェニル)-3-エチル-8-(ピペラジン-1-イル)-3,7-ジヒドロプリン-2,6-ジオントリフルオロ酢酸塩

【化265】

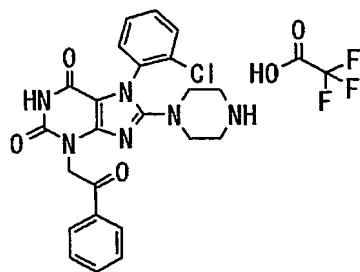


4-[7-(2-クロロフェニル)-1-(2,2-ジメチルプロピオニルオキシメチル)-2,6-ジオキソ-2,3,6,7-テトラヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸第三ブチルエステル8mgをN,N-ジメチルホルムアミド0.3mlに溶解し、ヨードエタン0.05ml、炭酸カリウム20mgを加え、50°Cにて終夜攪拌した。反応液に酢酸エチルを加え、水にて洗浄した。有機層を濃縮した。残渣をメタノールに溶解し、水素化ナトリウム5mgを加え、室温にて3時間攪拌した。反応液を1N-塩酸で中和し、酢酸エチルにて抽出した。溶媒を濃縮し、残渣をトリフルオロ酢酸に溶解し、濃縮、残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィーにて精製し、標記化合物4.49mgを得た。

MS m/e (ESI) 375 ($\text{MH}^+ - \text{CF}_3\text{COOH}$)

【0403】

実施例 159. 7-(2-クロロフェニル)-3-(2-オキソ-2-フェネチル)-8-(ピペラジン-1-イル)-3,7-ジヒドロプリン-2,6-ジオン トリフルオロ酢酸塩

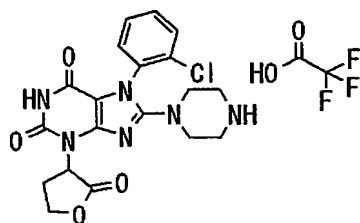
【化 266】

フェナシルブロミドを用いて実施例 158h)と同様に処理し、標記化合物を得た。

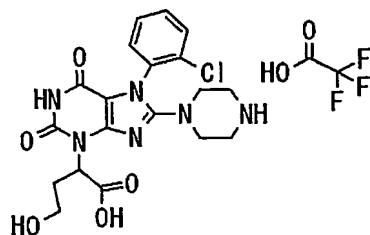
MS m/e (ESI) 465 (MH⁺-CF₃COOH)

【0404】

実施例 160. 7-(2-クロロフェニル)-3-(2-オキソテトヒドロフラン-3-イル)-8-(ピペラジン-1-イル)-3,7-ジヒドロプリン-2,6-ジオン トリフルオロ酢酸塩

【化 267】【0405】

実施例 161. 2-[7-(2-クロロフェニル)-2,6-ジオキソ-8-(ピペラジン-1-イル)-1,2,6,7-テトラヒドロプリン-3-イル]-4-ヒドロキシブチリックアシッド トリフルオロ酢酸塩

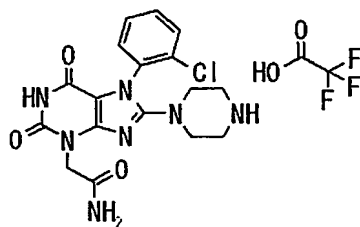
【化 268】

α -ブロモ- γ -ブチロラク톤を用いて実施例 158h)と同様に処理し、7-(2-

クロロフェニル)-3-(2-オキソテトラヒドロフラン-3-イル)-8-(ピペラジン-1-イル)-3,7-ジヒドロプリン-2,6-ジオントリフルオロ酢酸塩 [MS m/e (ESI) 431 (MH⁺-CF₃COOH)]、2-[7-(2-クロロフェニル)-2,6-ジオキソ-8-(ピペラジン-1-イル)-1,2,6,7-テトラヒドロプリン-3-イル]-4-ヒドロキシブチリックアシッドトリフルオロ酢酸塩 [MS m/e (ESI) 449 (MH⁺-CF₃COOH)] を得た。

【0406】

実施例 162. 2-[7-(2-クロロフェニル)-2,6-ジオキソ-8-(ピペラジン-1-イル)-1,2,6,7-テトラヒドロプリン-3-イル]アセトアミド トリフルオロ酢酸塩

【化 269】

2-ブロモアセトアミドを用いて実施例 158h)と同様に処理し、標記化合物を得た。

¹H-NMR (d⁶-DMSO)

δ: 2.97-3.04 (m, 4H) 3.22-3.34 (m, 4H) 4.43 (s, 2H) 7.18 (brs, 1H) 7.49-7.59 (m, 2H) 7.62 (s, 1H) 7.66-7.71 (m, 2H) 10.90 (s, 1H)

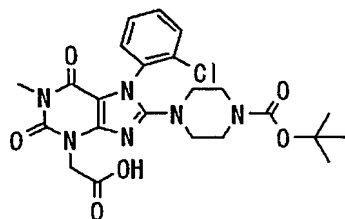
MS m/e (ESI) 404 (MH⁺-CF₃COOH)

【0407】

実施例 163. [7-(2-クロロフェニル)-1-メチル-2,6-ジオキソ-8-(ピペラジン-1-イル)-1,2,6,7-テトラヒドロプリン-3-イル]酢酸 トリフルオロ酢酸塩

a) 4-[7-(2-クロロフェニル)-3-カルボキシメチル-1-メチル-2,6-ジオキソ-2,3,6,7-テトラヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸第三ブチルエステル

【化 270】

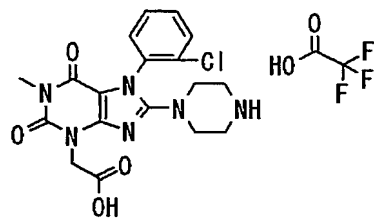


4-[7-(2-クロロフェニル)-3-メトキシカルボニルメチル-1-メチル-2,6-ジオキソ-2,3,6,7-テトラヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸第三ブチルエステル87mgをメタノール2mlに溶解し、5N-水酸化ナトリウム水溶液0.2mlを加え、室温にて2時間攪拌した。1N-塩酸で中和し、酢酸エチルにて抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過、溶媒留去し、標記化合物を得た。

【0408】

b) [7-(2-クロロフェニル)-1-メチル-2,6-ジオキソ-8-(ピペラジン-1-イル)-1,2,6,7-テトラヒドロプリン-3-イル]酢酸 トリフルオロ酢酸塩

【化 271】



4-[7-(2-クロロフェニル)-3-カルボキシメチル-1-メチル-2,6-ジオキソ-2,3,6,7-テトラヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸第三ブチルエステル26mgをトリフルオロ酢酸に溶解し、濃縮した。残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィーにて精製し、標記化合物10.73mgを得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{d}^6\text{-DMSO}$)

δ : 3.15-3.18 (m, 4H) 3.26 (s, 3H) 3.46-3.49 (m, 4H) 4.80 (s, 2H) 7.50-7.59 (m, 2H) 7.63-7.68 (m, 2H)

MS m/e (ESI) 419 ($\text{MH}^+ - \text{CF}_3\text{COOH}$)

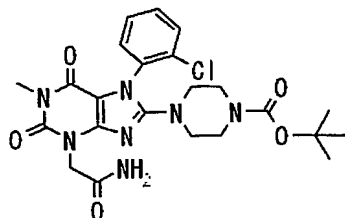
【0409】

実施例 164. 2-[7-(2-クロロフェニル)-1-メチル-2,6-ジオキソ-8-(ピペラジン-1-イル)-1,2,6,7-テトラヒドロプリン-3-イル]アセトアミド トリフルオロ

酢酸塩

a) 4-[7-(2-クロロフェニル)-3-アセトアミド-1-メチル-2,6-ジオキソ-2,3,6,7-テトラヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸第三ブチルエステル

【化 2 7 2】

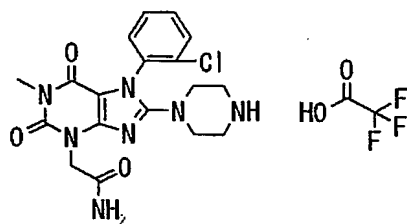


4-[7-(2-クロロフェニル)-3-カルボキシメチル-1-メチル-2,6-ジオキソ-2,3,6,7-テトラヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸第三ブチルエステル53mgをテトラヒドロフラン1mlに溶解し、トリエチルアミン0.03ml、クロロ炭酸エチル0.015mlを加えた。室温にて15分攪拌し、30%アンモニウム水溶液0.1mlを加えた。反応液を酢酸エチルで希釈し、水、1N-塩酸で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過、溶媒留去し標記化合物53mgを得た。

【0 4 1 0】

2-[7-(2-クロロフェニル)-1-メチル-2,6-ジオキソ-8-(ピペラジン-1-イル)-1,2,6,7-テトラヒドロプリン-3-イル]アセトアミド トリフルオロ酢酸塩

【化 2 7 3】



4-[7-(2-クロロフェニル)-3-アセトアミド-1-メチル-2,6-ジオキソ-2,3,6,7-テトラヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸第三ブチルエステル53mgをトリフルオロ酢酸に溶解し、濃縮した。残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィーにて精製し、標記化合物23.31mgを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (d_6 -DMSO)

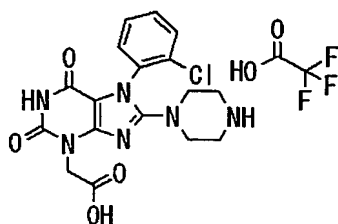
δ : 3.15-3.18 (m, 4H) 3.26 (s, 3H) 3.45-3.48 (m, 4H) 4.76 (s, 2H) 7.50-7.59 (m, 2H) 7.62-7.68 (m, 2H)

MS m/e (ESI) 418 (MH⁺-CF₃COOH)

【0411】

実施例 165. [7-(2-クロロフェニル)-2,6-ジオキソ-8-(ピペラジン-1-イル)-1,2,6,7-テトラヒドロプリン-3-イル]酢酸 トリフルオロ酢酸塩

【化274】



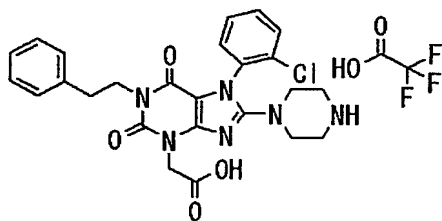
4-[7-(2-クロロフェニル)-3-メトキシカルボニルメチル-2,6-ジオキソ-2,3,6,7-テトラヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸第三ブチルエステルを用いて、実施例 163 a), b) と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS m/e (ESI) 405 (MH⁺-CF₃COOH)

【0412】

実施例 166. [7-(2-クロロフェニル)-2,6-ジオキソ-1-フェネチル-8-(ピペラジン-1-イル)-1,2,6,7-テトラヒドロプリン-3-イル]酢酸 トリフルオロ酢酸塩

【化275】



4-[7-(2-クロロフェニル)-3-メトキシカルボニルメチル-2,6-ジオキソ-1-フェネチル-2,3,6,7-テトラヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸第三ブチルエステルを用いて、実施例 163 a), b) と同様に処理し、標記化合物を得た。

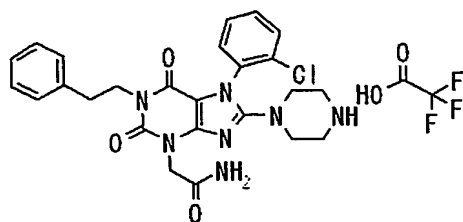
MS m/e (ESI) 509 (MH⁺-CF₃COOH)

【0413】

実施例 167. 2-[7-(2-クロロフェニル)-2,6-ジオキソ-1-フェネチル-8-(ピペラジン-1-イル)-1,2,6,7-テトラヒドロプリン-3-イル]アセトアミド トリフル

オロ酢酸塩

【化 276】



4-[7-(2-クロロフェニル)-3-カルボキシメチル-2,6-ジオキソ-1-フェネチル-2,3,6,7-テトラヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸第三ブチルエステルを用いて、実施例 164 a), b) と同様に処理し、標記化合物を得た。

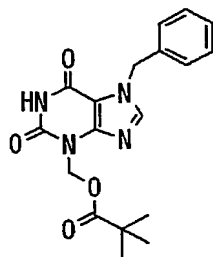
MS m/e (ESI) 508 (MH⁺-CF₃COOH)

【0414】

実施例 168. [7-(2-クロロフェニル)-1-メチル-8-(ピペラジン-1-イル)]-3,7-ジヒドロプリン-2,6-ジオン トリフルオロ酢酸塩

a) 2,2-ジメチルプロピオン酸 [7-ベンジル-2,6-ジオキソ-1,2,6,7-テトラヒドロプリン-3-イル]メチルエステル

【化 277】



7-ベンジルキサンチン8.66gをN,N-ジメチルホルムアミド300mlに溶解し、水素化ナトリウム1.57g、クロロメチルピヴァレート7.7mlを加え、室温で終夜攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、水、1N-塩酸で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過、溶媒留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、ヘキサン 酢酸エチル1:1溶出分画より、標記化合物2.66gを得た。

¹H-NMR(CDCl₃)

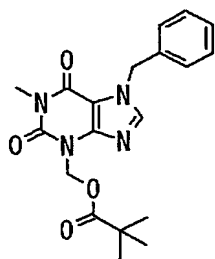
δ: 1.18 (s, 9H) 5.45 (s, 2H) 6.06 (s, 2H) 7.34-7.39 (m, 5H) 7.58 (s, 1H)

8.18 (s, 1H)

【0415】

b) 2,2-ジメチルプロピオン酸 [7-ベンジル-1-メチル-2,6-ジオキソ-1,2,6,7-テトラヒドロプリン-3-イル]メチルエステル

【化278】



2,2-ジメチルプロピオン酸 [7-ベンジル-2,6-ジオキソ-1,2,6,7-テトラヒドロプリン-3-イル]メチルエステル2.66gをN,N-ジメチルホルムアミド30mlに溶解し、炭酸カリウム1.6g、ヨードメタン1mlを加え、室温で終夜攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、水、1N-塩酸で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過、溶媒留去した。残渣をトルエンでトリチュレーションし、標記化合物2.16gを得た。

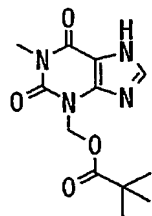
 $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$

δ : 1.18 (s, 9H) 3.41 (s, 3H) 5.49 (s, 2H) 6.11 (s, 2H) 7.26-7.39 (m, 5H)
7.57 (s, 1H)

【0416】

c) 2,2-ジメチルプロピオン酸 [1-メチル-2,6-ジオキソ-1,2,6,7-テトラヒドロプリン-3-イル]メチルエステル

【化279】



2,2-ジメチルプロピオン酸 [7-ベンジル-1-メチル-2,6-ジオキソ-1,2,6,7-テトラヒドロプリン-3-イル]メチルエステルを用いて、実施例158d)と同様に処

理し、標記化合物2.16gを得た。

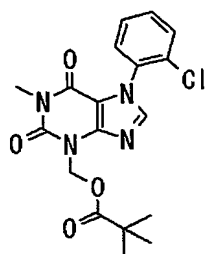
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)

δ : 1.19 (s, 9H) 3.48 (s, 3H) 6.17 (s, 2H) 7.83 (s, 1H)

【0417】

d) 2,2-ジメチルプロピオン酸 [7-(2-クロロフェニル)-1-メチル-2,6-ジオキソ-1,2,6,7-テトラヒドロプリン-3-イル]メチルエステル

【化280】

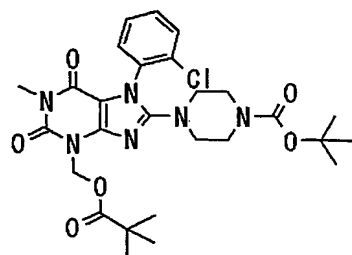


2,2-ジメチルプロピオン酸 [1-メチル-2,6-ジオキソ-1,2,6,7-テトラヒドロプリン-3-イル]メチルエステルを用いて、実施例158e)と同様に処理し、標記化合物を得た。

【0418】

e) 4-[7-(2-クロロフェニル)-3-(2,2-ジメチル-プロピオニルオキシメチル)-1-メチル-2,6-ジオキソ-2,3,6,7-テトラヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸第三ブチルエステル

【化281】

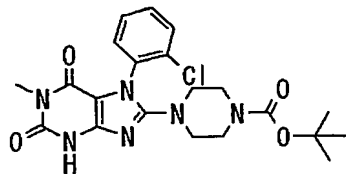


2,2-ジメチルプロピオン酸 [7-(2-クロロフェニル)-1-メチル-2,6-ジオキソ-1,2,6,7-テトラヒドロプリン-3-イル]メチルエステルを用いて、実施例158f)と同様に処理し、標記化合物を得た。

【0419】

f) 4-[7-(2-クロロフェニル)-1-メチル-2,6-ジオキソ-2,3,6,7-テトラヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸第三ブチルエステル

【化 2 8 2】



4-[7-(2-クロロフェニル)-3-(2,2-ジメチル-プロピオニルオキシメチル)-1-メチル-2,6-ジオキソ-2,3,6,7-テトラヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸第三ブチルエステルを用いて、実施例 1 4 6 e)と同様に処理し、標記化合物を得た。

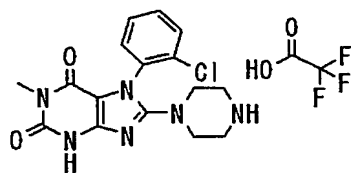
$^1\text{H-NMR}$ ($\text{d}^6\text{-DMSO}$)

δ : 1.35 (s, 9H) 3.04 (s, 3H) 3.06-3.12 (m, 4H) 3.17-3.22 (m, 4H) 7.48 (d t, $J=1.6, 7.6\text{Hz}$, 1H) 7.53 (dt, $J=2.0, 7.6\text{Hz}$, 1H) 7.63 (dd, $J=2.0, 8.0\text{Hz}$, 1H) 7.65 (dd, $J=1.6, 8.0\text{Hz}$, 1H)

【0 4 2 0】

g) 7-(2-クロロフェニル)-1-メチル-8-(ピペラジン-1-イル)-3,7-ジヒドロプリン-2,6-ジオントリフルオロ酢酸塩

【化 2 8 3】



4-[7-(2-クロロフェニル)-1-メチル-2,6-ジオキソ-2,3,6,7-テトラヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸第三ブチルエステルを用いて、実施例 1 6 4 b)と同様に処理し、標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{d}^6\text{-DMSO}$)

δ : 2.95-3.03 (m, 4H) 3.14 (s, 3H) 3.23-3.34 (m, 4H) 7.49-7.62 (m, 2H) 7.66-7.71 (m, 2H) 10.90 (s, 1H)

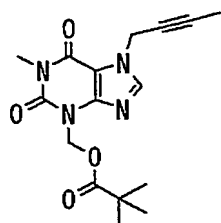
MS m/e (ESI) 361 (MH⁺-CF₃COOH)

【0421】

実施例 169. 7-(2-ブチニル)-3-エチル-1-メチル-8-(ピペラジン-1-イル)-3,7-ジヒドロプリン-2,6-ジオン トリフルオロ酢酸塩

2,2-ジメチルプロピオン酸 [7-(2-ブチニル)-1-メチル-2,6-ジオキソ-1,2,6,7-テトラヒドロプリン-3-イル]メチルエステル

【化284】

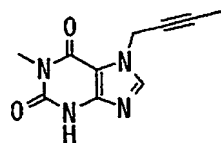


2,2-ジメチルプロピオン酸 [1-メチル-2,6-ジオキソ-1,2,6,7-テトラヒドロプリン-3-イル]メチルエステル1.871gをN,N-ジメチルホルムアミド30mlに溶解し、炭酸カリウム1.5g、2-ブチニルブロミド0.7mlを加え、室温にて終夜攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、水、1N-塩酸で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過、溶媒留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、ヘキサン 酢酸エチル3:2溶出分画より、標記化合物2.12gを得た。

【0422】

b) 7-(2-ブチニル)-1-メチル-3,7-ジヒドロプリン-2,6-ジオン

【化285】



2,2-ジメチルプロピオン酸 [7-(2-ブチニル)-1-メチル-2,6-ジオキソ-1,2,6,7-テトラヒドロプリン-3-イル]メチルエステルを用いて、実施例 168 f)と同様に処理し、標記化合物を得た。

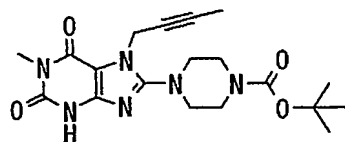
¹H-NMR(CDCl₃)

δ : 1.91 (t, $J=2.4\text{Hz}$, 3H) 3.39 (s, 3H) 5.10 (s, 2H) 7.93 (s, 1H) 10.62 (s, 1H)

【0423】

c) 4-[7-(2-ブチニル)-1-メチル-2,6-ジオキソ-2,3,6,7-テトラヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸第三ブチルエステル

【化286】



7-(2-ブチニル)-1-メチル-3,7-ジヒドロプリン-2,6-ジオンを用いて、実施例 168e)と同様に処理し、標記化合物を得た。

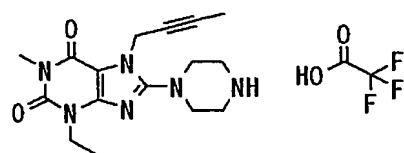
$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$

δ : 1.48 (s, 9H) 1.83 (t, $J=2.4\text{Hz}$, 3H) 3.37 (s, 3H) 3.37-3.39 (m, 4H) 3.58-3.60 (m, 4H) 4.87 (s, 2H) 9.68 (s, 1H)

【0424】

d) 7-(2-ブチニル)-3-エチル-1-メチル-8-(ピペラジン-1-イル)-3,7-ジヒドロプリン-2,6-ジオン トリフルオロ酢酸塩

【化287】



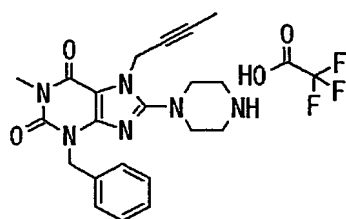
4-[7-(2-ブチニル)-1-メチル-2,6-ジオキソ-2,3,6,7-テトラヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸第三ブチルエステルを用いて、実施例 158h)と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS m/e (ESI) 331 ($\text{MH}^+ - \text{CF}_3\text{COOH}$)

【0425】

実施例 170. 7-(2-ブチニル)-3-ベンジル-1-メチル-8-(ピペラジン-1-イル)-3,7-ジヒドロプリン-2,6-ジオン トリフルオロ酢酸塩

【化 288】



ベンジルブロミドを用いて実施例 169d)と同様に処理し、標記化合物を得た。

。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$

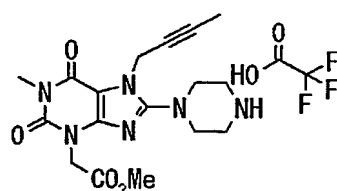
δ : 1.83 (t, $J=2.4\text{Hz}$, 3H) 3.03–3.06 (m, 4H) 3.38 (s, 3H) 3.38–3.41 (m, 4H) 4.84 (q, $J=2.4\text{Hz}$, 2H) 5.21 (s, 2H) 7.26–7.30 (m, 3H) 7.52–7.54 (m, 2H)

MS m/e (ESI) 393 ($\text{MH}^+ - \text{CF}_3\text{COOH}$)

【0426】

実施例 171. [7-(2-ブチニル)-1-メチル-2,6-ジオキソ-8-(ピペラジン-1-イル)-1,2,6,7-テトラヒドロプリン-3-イル]酢酸メチルエステル トリフルオロ酢酸塩

【化 289】



ブロモ酢酸メチルを用いて実施例 169d)と同様に処理し、標記化合物を得た。

。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$

δ : 1.84 (t, $J=2.4\text{Hz}$, 3H) 3.00–3.03 (m, 4H) 3.34–3.36 (m, 4H) 3.40 (s, 3H) 3.79 (s, 3H) 4.78 (s, 2H) 4.84 (q, $J=2.4\text{Hz}$, 2H)

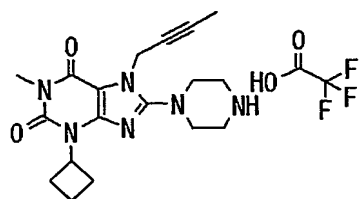
MS m/e (ESI) 375 ($\text{MH}^+ - \text{CF}_3\text{COOH}$)

【0427】

実施例 172. 7-(2-ブチニル)-3-シクロブチル-1-メチル-8-(ピペラジン-1-イル)

ル)-3,7-ジヒドロプリン-2,6-ジオン トリフルオロ酢酸塩

【化 290】



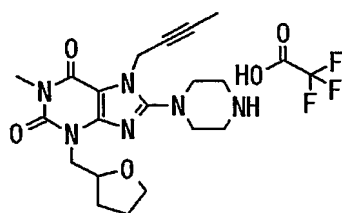
4-[7-(2-ブチニル)-1-メチル-2,6-ジオキソ-2,3,6,7-テトラヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸第三ブチルエステル8mgをN,N-ジメチルホルムアミド0.4mlに溶解し、炭酸カリウム10mg、シクロブチルブロミド0.01mlを加え、50°Cにて終夜攪拌した。反応液を酢酸エチルにて希釈し、有機層を濃縮した。残渣をトリフルオロ酢酸に溶解し、濃縮し、残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィーを用いて精製し、標記化合物3.72mgを得た。

MS m/e (ESI) 357(MH⁺-CF₃COOH)

【0428】

実施例 173. 7-(2-ブチニル)-3-(2-テトラヒドロフラン)メチル-1-メチル-8-(ピペラジン-1-イル)-3,7-ジヒドロプリン-2,6-ジオン トリフルオロ酢酸塩

【化 291】



2-ブロモメチルテトラヒドロフランを用いて実施例 172と同様に処理し、標記化合物を得た。

¹H-NMR(CDCl₃)

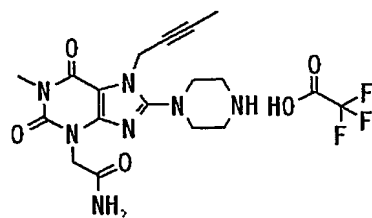
δ: 1.70-1.77 (m, 1H) 1.84 (t, J=2.4Hz, 3H) 1.88-1.93 (m, 1H) 1.97-2.06 (m, 2H) 3.01-3.04 (m, 4H) 3.34-3.36 (m, 4H) 3.39 (s, 3H) 3.77 (dd, J=8.4, 14.0Hz, 1H) 3.92-3.97 (m, 2H) 4.19 (dd, J=8.4, 13.6Hz, 1H) 4.45-4.50 (m, 1H) 4.83 (q, J=2.4Hz, 2H)

MS m/e (ESI) 387(MH⁺-CF₃COOH)

【0429】

実施例 174. 2-[7-(2-ブチニル)-1-メチル-2,6-ジオキソ-8-(ピペラジン-1-イル)-1,2,6,7-テトラヒドロプリン-3-イル]アセトアミド トリフルオロ酢酸塩

【化292】



2-ブロモアセトアミドを用いて実施例 172 と同様に処理し、標記化合物を得た。

 $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$

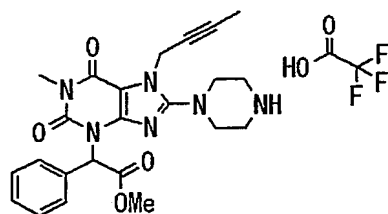
δ : 1.68 (t, $J=2.4\text{Hz}$, 3H) 3.15–3.19 (m, 4H) 3.23 (s, 3H) 3.46–3.51 (m, 4H) 4.55 (s, 2H) 4.71 (q, $J=2.4\text{Hz}$, 2H) 6.00 (br, 1H) 6.91 (br, 1H)

MS m/e (ESI) 360 ($\text{MH}^+-\text{CF}_3\text{COOH}$)

【0430】

実施例 175. [7-(2-ブチニル)-1-メチル-2,6-ジオキソ-8-(ピペラジン-1-イル)-1,2,6,7-テトラヒドロプリン-3-イル]フェニル酢酸メチルエステル トリフルオロ酢酸塩

【化293】



2-ブロモフェニル酢酸メチルエステルを用いて実施例 172 と同様に処理し、標記化合物を得た。

 $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$

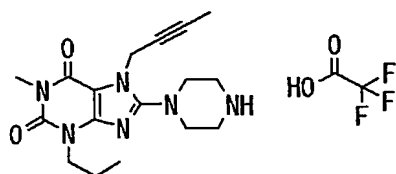
δ : 1.83 (t, $J=2.4\text{Hz}$, 3H) 3.02–3.05 (m, 4H) 3.36–3.38 (m, 4H) 3.37 (s, 3H) 3.80 (s, 3H) 4.82 (q, $J=2.4\text{Hz}$, 2H) 6.50 (s, 1H) 7.30–7.32 (m, 3H) 7.65–7.67 (m, 2H)

MS m/e (ESI) 451 (MH⁺-CF₃COOH)

【0431】

実施例 176. 7-(2-ブチニル)-3-プロピル-1-メチル-8-(ピペラジン-1-イル)-
3,7-ジヒドロプリン-2,6-ジオン トリフルオロ酢酸塩

【化294】



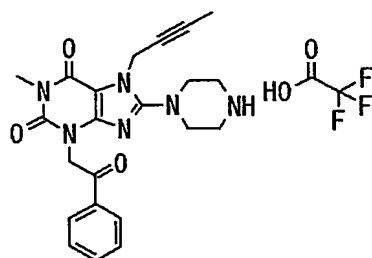
ヨードプロパンを用いて実施例 172 と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS m/e (ESI) 345 (MH⁺-CF₃COOH)

【0432】

実施例 177. 7-(2-ブチニル)-3-(2-オキシ-2-フェネチル)-1-メチル-8-(ピペ
ラジン-1-イル)-3,7-ジヒドロプリン-2,6-ジオン トリフルオロ酢酸塩

【化295】



フェナシルブロミドを用いて実施例 172 と同様に処理し、標記化合物を得た。

。

¹H-NMR(CDCl₃)

δ: 1.85 (t, J=2.4Hz, 3H) 2.96-2.99 (m, 4H) 3.28-3.31 (m, 4H) 3.41 (s, 3H) 4.85 (q, J=2.4Hz, 2H) 5.48 (s, 2H) 7.50-7.54 (m, 2H) 7.61-7.65 (m, 1H) 8.02-8.05 (m, 2H)

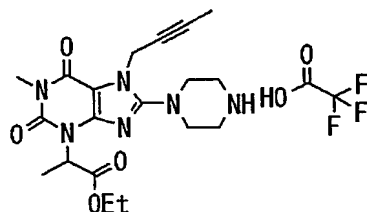
MS m/e (ESI) 421 (MH⁺-CF₃COOH)

【0433】

実施例 178. 2-[7-(2-ブチニル)-1-メチル-2,6-ジオキソ-8-(ピペラジン-1-

イル)-1,2,6,7-テトラヒドロプリン-3-イル]プロピオン酸エチルエステル トリフルオロ酢酸塩

【化 296】



2-ブロモプロピオン酸エチルを用いて実施例 172 と同様に処理し、標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)

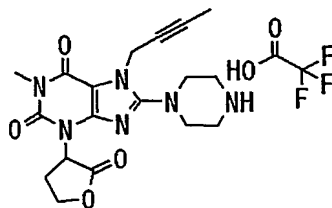
δ : 1.23 (t, $J=7.2\text{Hz}$, 3H) 1.70 (d, $J=7.2\text{Hz}$, 3H) 1.84 (t, $J=2.4\text{Hz}$, 3H) 3.00-3.03 (m, 4H) 3.33-3.37 (m, 4H) 3.38 (s, 3H) 4.15-4.25 (m, 2H) 4.85 (q, $J=2.4\text{Hz}$, 2H) 5.43 (q, $J=7.2\text{Hz}$, 1H)

MS m/e (ESI) 403 ($\text{MH}^+-\text{CF}_3\text{COOH}$)

【0434】

実施例 179. 7-(2-ブチニル)-3-(2-オキソ-テトラヒドロフラン-3-イル)-1-メチル-8-(ピペラジン-1-イル)-3,7-ジヒドロプリン-2,6-ジオン トリフルオロ酢酸塩

【化 297】



α -ブromo- γ -ブチロラクトンを用いて実施例 172 と同様に処理し、標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)

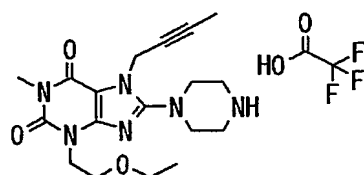
δ : 1.84 (t, $J=2.4\text{Hz}$, 3H) 2.59-2.68 (m, 1H) 2.69-2.91 (m, 1H) 3.01-3.03 (m, 4H) 3.34-3.37 (m, 5H) 3.38 (s, 3H) 4.39-4.45 (m, 1H) 4.68 (dt, $J=2.8$, 9.2Hz, 2H) 4.84 (br, 2H)

MS m/e (ESI) 387 (MH⁺-CF₃COOH)

【0435】

実施例 180. 7-(2-ブチニル)-3-(2-エトキシエチル)-1-メチル-8-(ピペラジン-1-イル)-3,7-ジヒドロプリン-2,6-ジオン トリフルオロ酢酸塩

【化298】



2-エトキシエチルブロミドを用いて実施例 172 と同様に処理し、標記化合物を得た。

¹H-NMR(CDCl₃)

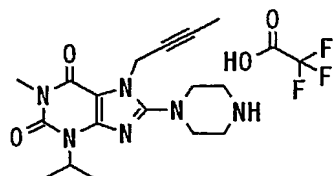
δ: 1.16 (t, J=7.2Hz, 3H) 1.83 (t, J=2.4Hz, 3H) 3.01-3.06 (m, 4H) 3.33-3.46 (m, 4H) 3.39 (s, 3H) 3.58 (q, J=7.2Hz, 2H) 3.77 (t, J=6.0Hz, 2H) 4.26 (t, J=6.0Hz, 2H) 4.85 (q, J=2.4Hz, 2H)

MS m/e (ESI) 375 (MH⁺-CF₃COOH)

【0436】

実施例 181. 7-(2-ブチニル)-3-イソプロピル-1-メチル-8-(ピペラジン-1-イル)-3,7-ジヒドロプリン-2,6-ジオン トリフルオロ酢酸塩

【化299】



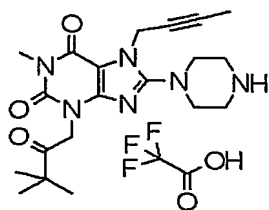
2-ヨードプロパンを用いて実施例 172 と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS m/e (ESI) 345 (MH⁺-CF₃COOH)

【0437】

実施例 182. 7-(2-ブチニル)-3-(3,3-ジメチル-2-オキソブチル)-1-メチル-8-(ピペラジン-1-イル)-3,7-ジヒドロプリン-2,6-ジオン トリフルオロ酢酸塩

【化300】



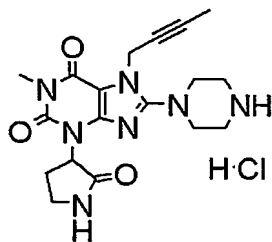
1-ブロモピナコロンを用いて、実施例172と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS m/e (ESI) 401 (MH⁺-CF₃COOH)

【0438】

実施例183. 7-(2-ブチニル)-1-メチル-3-(2-オキソピロリジン-3-イル)-8-(ピペラジン-1-イル)-3,7-ジヒドロプリン-2,6-ジオン 塩酸塩

【化301】



3-ブロモ-2-オキソピロリジンを用いて、実施例172と同様に合成した。

¹H-NMR (d6-DMSO)

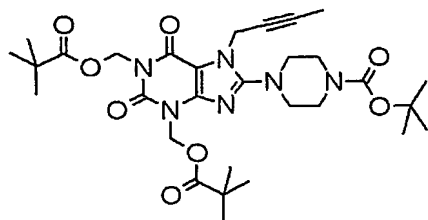
δ: 1.80 (t, J=2Hz, 3H) 2.32-2.48 (m, 2H) 3.17 (s, 3H) 3.20-3.55 (m, 10H)
4.96 (q, J=2Hz, 2H) 5.14 (t, J=10Hz) 7.94 (brs, 1H) 9.04 (brs, 2H)

【0439】

実施例184. 7-(2-ブチニル)-3-(2-エトキシエチル)-8-(ピペラジン-1-イル)-3,7-ジヒドロプリン-2,6-ジオン トリフルオロ酢酸塩

4-[7-(2-ブチニル)-1,3-ビス-(2,2-ジメチルプロピオニルオキシメチル)-2,6-ジ
オキソ-2,3,6,7-テトラヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸第三
ブチルエステル

【化 302】



2,2-ジメチルプロピオン酸[3-(2,2-ジメチルプロピオニルオキシメチル)-2,6-ジオキソ-2,3,6,7-テトラヒドロプリン-1-イル]メチルエステル1.0g、1-ブロモ-2-ブチン0.28ml、無水炭酸カリウム0.73g、N,N-ジメチルホルムアミド15mlの混合物を室温で2時間攪拌した。反応液を酢酸エチル-水で抽出し、有機層を水洗、飽和食塩水で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧濃縮した。残渣を20-30%酢酸エチル/ヘキサンを用いてシリカゲルカラムクロマトグラフィー精製し、2,2-ジメチルプロピオン酸[7-(2-ブチニル)-3-(2,2-ジメチルプロピオニルオキシメチル)-2,6-ジオキソ-2,3,6,7-テトラヒドロプリン-1-イル]メチルエステル1.06gを得た。

この全量、N-クロロコハク酸イミド390mg、N,N-ジメチルホルムアミド5mlの混合物を室温で1時間攪拌した。反応液を酢酸エチル-水で抽出し、有機層を水洗、飽和食塩水で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧濃縮した。残渣を20-30%酢酸エチル/ヘキサンを用いてシリカゲルカラムクロマトグラフィー精製し、2,2-ジメチルプロピオン酸[7-(2-ブチニル)-8-クロロ-3-(2,2-ジメチルプロピオニルオキシメチル)-2,6-ジオキソ-2,3,6,7-テトラヒドロプリン-1-イル]メチルエステル1.18gを得た。

この全量、ピペラジン-1-カルボン酸第三ブチルエステル1.4gの混合物を150℃の油浴中30分加熱攪拌した。反応液を20-30%酢酸エチル/ヘキサンを用いてシリカゲルカラムクロマトグラフィー精製し、標記化合物1.34gを得た。

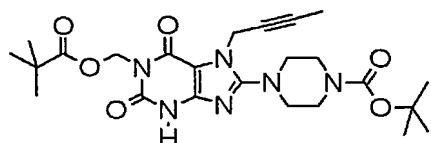
$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$

δ : 1.18 (s, 18H) 1.49 (s, 9H) 1.84 (t, $J=2\text{Hz}$, 3H) 3.36 (t, $J=5\text{Hz}$, 4H) 3.58 (t, $J=5\text{Hz}$) 4.86 (q, $J=2\text{Hz}$, 2H) 6.02 (s, 2H), 6.03 (s, 2H)

【0440】

b) 4-[7-(2-ブチニル)-1-(2,2-ジメチルプロピオニルオキシメチル)-2,6-ジオキソ-2,3,6,7-テトラヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸第三ブチルエステル

【化303】



4-[7-(2-ブチニル)-1,3-ビス-(2,2-ジメチルプロピオニルオキシメチル)-2,6-ジオキソ-2,3,6,7-テトラヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸第三ブチルエステル0.63gをテトラヒドロフラン4mlおよびメタノール2mlの混合溶媒に溶解し、ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデセン0.18mlを加え、室温で終夜攪拌した。反応液を濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、ヘキサン-酢酸エチル (1:5) 溶出分画より標記化合物0.29gを得た。

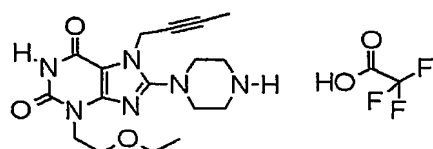
$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$

δ : 1.19 (s, 9H) 1.48 (s, 9H) 1.83 (t, $J=2.4\text{Hz}$, 3H) 3.37-3.39 (m, 4H) 3.58-3.60 (m, 4H) 4.86 (q, $J=2.4\text{Hz}$, 2H) 6.00 (s, 2H) 9.08 (s, 1H)

【0441】

c) 7-(2-ブチニル)-3-(2-エトキシエチル)-8-(ピペラジン-1-イル)-3,7-ジヒドロプリン-2,6-ジオン トリフルオロ酢酸塩

【化304】



4-[7-(2-ブチニル)-1-(2,2-ジメチルプロピオニルオキシメチル)-2,6-ジオキソ-2,3,6,7-テトラヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸第三ブチルエステル50mgおよび炭酸カリウム15mgをN,N-ジメチルホルムアミド1.2mlに溶解し、2-ブロモエチルエチルエーテル12 μ lを加えた。60℃で2時間攪拌した後、酢酸エチルにて希釈し、水にて洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。有機層を濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、ヘキサ

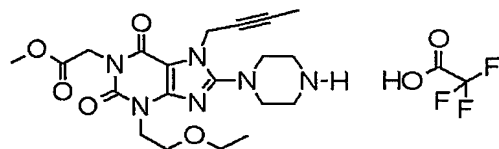
ン-酢酸エチル(2:1)溶出分画より4-[7-(2-ブチニル)-1-(2,2-ジメチルプロピオニルオキシメチル)-3-(2-エトキシエチル)-2,6-ジオキソ-2,3,6,7-テトラヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸第三ブチルエステルを得た。次いで得られた4-[7-(2-ブチニル)-1-(2,2-ジメチルプロピオニルオキシメチル)-3-(2-エトキシエチル)-2,6-ジオキソ-2,3,6,7-テトラヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸第三ブチルエステルをテトラヒドロフラン1.0mlおよびメタノール0.5mlの混合溶媒に溶解し、水素化ナトリウム5mgを加え、室温で1時間攪拌した。反応液を2N塩酸にて中和し、酢酸エチルにて抽出した後、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、4-[7-(2-ブチニル)-3-(2-エトキシエチル)-2,6-ジオキソ-2,3,6,7-テトラヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸第三ブチルエステルを得た。得られた4-[7-(2-ブチニル)-3-(2-エトキシエチル)-2,6-ジオキソ-2,3,6,7-テトラヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸第三ブチルエステルの1/4相当量をトリフルオロ酢酸0.5mlに溶解し、室温にて30分攪拌した。溶媒を留去した後、残渣の半分量を逆相系のカラムで溶出溶媒として水アセトニトリルトリフルオロ酢酸系を用いたHPLCにて精製し、標記化合物3.2mgを得た。

MS m/e (ESI) 361 (MH⁺-CF₃COOH)

【0442】

実施例185. 4-[7-(2-ブチニル)-3-(2-エトキシエチル)-2,6-ジオキソ-8-(ピペラジン-1-イル)-2,3,6,7-テトラヒドロプリン-1-イル]酢酸メチルエステル
トリフルオロ酢酸塩

【化305】



実施例442-c)で得られた4-[7-(2-ブチニル)-3-(2-エトキシエチル)-2,6-ジオキソ-2,3,6,7-テトラヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸第三ブチルエステルの1/4相当量および炭酸カリウム7mgをN,N-ジメチルホルムアミド0.8mlに溶解し、ブromo酢酸メチル10 μ lを加えた。室温で終夜攪拌した後、酢酸

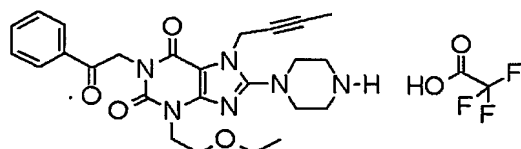
エチルにて希釈し、水にて洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。有機層を濃縮した後、残渣をトリフルオロ酢酸0.5mlに溶解し、室温にて30分攪拌した。溶媒を留去した後、残渣の半分量を逆相系のカラムで溶出溶媒として水アセトニトリルトリフルオロ酢酸系を用いたHPLCにて精製し、標記化合物3.2 mgを得た。

MS m/e (ESI) 433 (MH⁺-CF₃COOH)

【0443】

実施例 186. 7-(2-ブチニル)-3-(2-エトキシエチル)-1-(2-オキソ-2-フェニルエチル-8-(ピペラジン-1-イル)-3,7-ジヒドロプリン-2,6-ジオン トリフルオロ酢酸塩

【化306】



2-ブロモアセトフェノンを用いて実施例 185 と同様に処理し、標記化合物を得た。

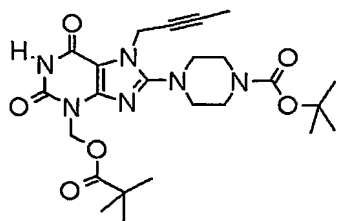
MS m/e (ESI) 479 (MH⁺-CF₃COOH)

【0444】

実施例 187. [7-(2-ブチニル)-1-(2-エトキシエチル)-2,6-ジオキソ-8-(ピペラジン-1-イル)-1,2,6,7-テトラヒドロプリン-3-イル]酢酸メチルエステル トリフルオロ酢酸塩

a) 4-[7-(2-ブチニル)-3-(2,2-ジメチルプロピオニルオキシメチル)-2,6-ジオキソ-2,3,6,7-テトラヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸第三ブチルエステル

【化307】



4-[7-(2-ブチニル)-2,6-ジオキソ-2,3,6,7-テトラヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸第三ブチルエステル1.1gおよび炭酸カリウム0.43gをN,N-ジメチルホルムアミド15mlに溶解し、氷冷下クロロメチルピバレート0.60mlを加えた。室温で終夜攪拌した後、酢酸エチルにて希釈し、水にて洗浄した。不溶の白色固体をろ取し、ヘキサン-酢酸エチル(1:1)混液にて洗浄し、標記化合物0.57gを得た。

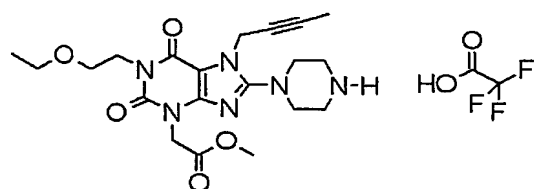
$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$

δ : 1.18 (s, 9H) 1.49 (s, 9H) 1.83 (t, $J=2.4\text{Hz}$, 3H) 3.33-3.36 (m, 4H) 3.57-3.59 (m, 4H) 4.84 (q, $J=2.4\text{Hz}$, 2H) 5.99 (s, 2H) 7.72 (s, 1H)

【0445】

b) [7-(2-ブチニル)-1-(2-エトキシエチル)-2,6-ジオキソ-8-(ピペラジン-1-イル)-1,2,6,7-テトラヒドロプリン-3-イル]酢酸メチルエステル トリフルオロ酢酸塩

【化308】



4-[7-(2-ブチニル)-3-(2,2-ジメチルプロピオニルオキシメチル)-2,6-ジオキソ-2,3,6,7-テトラヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸第三ブチルエステル40mgおよび炭酸カリウム17mgをN,N-ジメチルホルムアミド1.5mlに溶解し、2-ブロモエチルエチルエーテル14 μ lを加えた。60℃で5時間攪拌した後、酢酸エチルにて希釈し、水にて洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、ヘキサン-酢酸エチル(1:1)溶出分画より4-[7-(2-ブチニル)-3-(2,2-ジメチルプロピオニルオキシメチル)-1-(2-エトキシエチル)-2,6-ジオキソ-2,3,6,7-テトラヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸第三ブチルエステルを得た。次いで得られた4-[7-(2-ブチニル)-3-(2,2-ジメチルプロピオニルオキシメチル)-1-(2-エトキシエチル)-2,6-ジオキソ-2,3,6,7-テトラヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペ

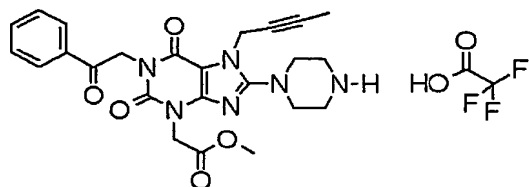
ラジン-1-カルボン酸第三ブチルエステルをテトラヒドロフラン1.0mlおよびメタノール0.5mlの混合溶媒に溶解し、水素化ナトリウム5mgを加え、室温で1時間攪拌した。反応液を2N塩酸にて中和し、酢酸エチルにて抽出した後、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去した。得られた残渣をN,N-ジメチルホルムアミド1mlに溶解し、炭酸カリウム10mgおよびブromo酢酸メチル10 μ lを加えた。室温で2時間攪拌した後、酢酸エチルにて希釈し、水にて洗浄した。有機層を濃縮した後、残渣をトリフルオロ酢酸0.5mlに溶解し、室温にて30分攪拌した。溶媒を留去した後、残渣の半分量を逆相系のカラムで溶出溶媒として水アセトニトリルトリフルオロ酢酸系を用いたHPLCにて精製し、標記化合物6.2mgを得た。

MS m/e (ESI) 433(MH⁺-CF₃COOH)

【0446】

実施例 188. [7-(2-ブチニル)-2,6-ジオキソ-1-(2-オキソ-2-フェニルエチル)-8-(ピペラジン-1-イル)-1,2,6,7-テトラヒドロプリン-3-イル]酢酸メチルエステル トリフルオロ酢酸塩

【化309】



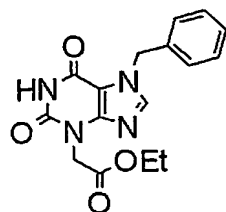
2-ブロモアセトフェノンを用いて実施例 187と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS m/e (ESI) 479(MH⁺-CF₃COOH)

【0447】

実施例 189. [7-(2-ブチニル)-2,6-ジオキソ-1-(2-フェネチル)-8-(ピペラジン-1-イル)-1,2,6,7-テトラヒドロプリン-3-イル]酢酸エチルエステル 塩酸塩
(7-ベンジル-2,6-ジオキソ-1,2,6,7-テトラヒドロプリン-3-イル)酢酸エチルエステル

【化310】



7-ベンジル-3,7-ジヒドロプリン-2,6-ジオン3.0g、無水炭酸カリウム2.0g、N,N-ジメチルホルムアミド60mlの混合物を40℃の油浴中加熱攪拌し、ブromo酢酸エチル1.5gを加え、同温で4時間加熱攪拌した。反応液を酢酸エチルおよび水で希釈し、酢酸エチル抽出した。有機層を水洗、飽和食塩水で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧濃縮した。残渣を20-40%(20%2-プロパノール/酢酸エチル)/ヘキサンでシリカゲルカラムクロマトグラフィー精製し、標記化合物1.3gを得た。

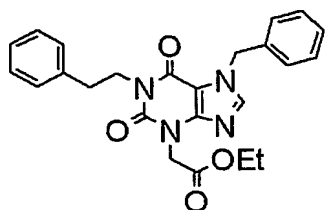
$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$

δ : 1.28 (t, $J=7\text{Hz}$, 3H) 4.23 (q, $J=7\text{Hz}$, 2H) 4.78 (s, 2H) 5.04 (s, 2H) 7.31-7.39 (m, 5H) 7.51 (s, 1H) 8.01 (br.s, 1H)

【0448】

[7-ベンジル-1-(2-フェニルエチル)-2,6-ジオキソ-1,2,6,7-テトラヒドロプリン-3-イル]酢酸エチルエステル

【化311】



(7-ベンジル-2,6-ジオキソ-1,2,6,7-テトラヒドロプリン-3-イル)酢酸エチルエステル300mg、無水炭酸カリウム250mg、2-ブromoエチルベンゼン0.25ml、N,N-ジメチルホルムアミド5mlの混合物を50℃の油浴中2時間加熱攪拌した。反応液を酢酸エチルおよび水で希釈し、酢酸エチル抽出した。有機層を水洗、飽和食塩水で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧濃縮した。残渣を10-20%(20%2-プロパノール/酢酸エチル)/ヘキサンでシリカゲルカラムクロマトグラフィー精製し

、標記化合物366mgを得た。

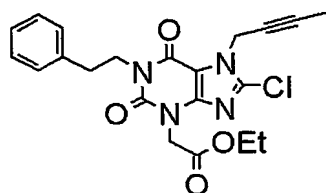
$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$

δ : 1.29 (t, $J=7\text{Hz}$, 3H) 2.95 (t, $J=8\text{Hz}$, 2H) 4.22 (t, $J=8\text{Hz}$, 2H) 4.24 (q, $J=7\text{Hz}$, 2H) 4.83 (s, 2H) 5.48 (s, 2H) 7.17-7.39 (m, 10H) 7.49 (s, 1H)

【0449】

[7-(2-ブチニル)-8-クロロ-1-(2-フェニルエチル)-2,6-ジオキソ-1,2,6,7-テトラヒドロプリン-3-イル]酢酸エチルエステル

【化312】



[7-ベンジル-1-(2-フェニルエチル)-2,6-ジオキソ-1,2,6,7-テトラヒドロプリン-3-イル]酢酸エチルエステル366mg、酢酸10mlの混合物に触媒量の10%パラジウム炭素を加え、水素雰囲気下一晩室温撹拌した。触媒をろ過して除いた後減圧濃縮し残渣320mgを得た。この濃縮残渣全量、無水炭酸カリウム260mg、1-ブロモ-2-ブチン0.1ml、N,N-ジメチルホルムアミド5mlの混合物を室温で2時間撹拌した。反応液を酢酸エチルおよび水で希釈し、酢酸エチル抽出した。有機層を水洗、飽和食塩水で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧濃縮した。残渣を20-30%酢酸エチル／ヘキサンでシリカゲルカラムクロマトグラフィー精製し、290mg油状物質を得た。この油状物質全量、N,N-ジメチルホルムアミド3ml、N-クロロコハク酸イミド120mgの混合物を室温で1時間撹拌した。反応液を酢酸エチル、水で抽出し、有機層を水洗、飽和食塩水で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧濃縮した。残渣を20-30%酢酸エチル／ヘキサンでシリカゲルカラムクロマトグラフィー精製し、標記化合物273mgを得た。

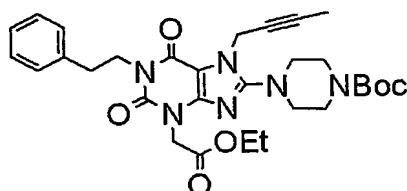
$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$

δ : 1.31 (t, $J=7\text{Hz}$, 3H) 1.82 (t, $J=2\text{Hz}$, 3H) 2.94 (t, $J=8\text{Hz}$, 2H) 4.21 (t, $J=8\text{Hz}$, 2H) 4.25 (q, $J=7\text{Hz}$, 2H) 4.78 (s, 2H) 5.09 (q, $J=2\text{Hz}$, 2H) 7.19-7.24 (m, 1H), 7.26-7.33 (m, 4H)

【0450】

4-[7-(2-ブチニル)-3-エトキシカルボニルメチル-1-(2-フェニルエチル)-2,6-ジオキソ-1,2,6,7-テトラヒドロプリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸第三ブチルエステル

【化313】



[7-(2-ブチニル)-8-クロロ-1-(2-フェニルエチル)-2,6-ジオキソ-1,2,6,7-テトラヒドロプリン-3-イル]酢酸エチルエステル273mg、ピペラジン-1-カルボン酸第三ブチルエステル360mgの混合物を150℃の油浴中30分加熱した。反応液を20-30%酢酸エチル／ヘキサンでシリカゲルカラムクロマトグラフィー精製し、標記化合物320mgを得た。

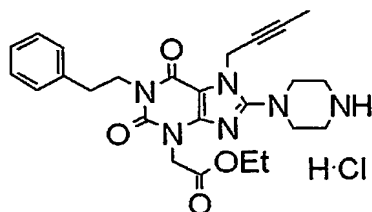
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)

δ : 1.30 (t, $J=7\text{Hz}$, 3H) 1.49 (s, 9H) 1.84 (t, $J=2\text{Hz}$, 3H) 2.93 (t, $J=8\text{Hz}$, 2H) 3.33 (t, $J=5\text{Hz}$, 4H) 3.57 (t, $J=5\text{Hz}$, 4H) 4.19 (t, $J=8\text{Hz}$, 2H) 4.25 (q, $J=7\text{Hz}$, 2H) 4.76 (s, 2H) 4.86 (q, $J=2\text{Hz}$, 2H) 7.19 (t, $J=7\text{Hz}$, 1H) 7.25-7.34 (m, 4H)

【0451】

[7-(2-ブチニル)-2,6-ジオキソ-1-(2-フェネチル)-8-(ピペラジン-1-イル)-1,2,6,7-テトラヒドロプリン-3-イル]酢酸エチルエステル 塩酸塩

【化314】



4-[7-(2-ブチニル)-3-エトキシカルボニルメチル-1-(2-フェニルエチル)-2,6-ジオキソ-1,2,6,7-テトラヒドロプリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸第三ブチル

ルエステル27mg、トリフルオロ酢酸0.25mlの混合物を30分室温で攪拌した。反応液を濃縮し、残渣を20-80%メタノール／水(0.1%濃塩酸を含む)を用いて逆相カラムクロマトグラフィー精製し、標記化合物17mgを得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{d}_6\text{-DMSO}$)

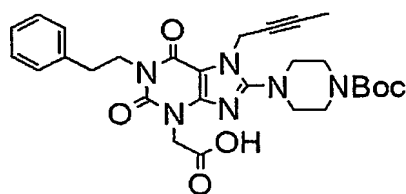
δ : 1.22 (t, $J=7\text{Hz}$, 3H) 1.82 (t, $J=2\text{Hz}$, 3H) 2.80 (t, $J=8\text{Hz}$, 2H) 3.22-3.28 (m, 4H) 3.46-3.51 (m, 4H) 4.05 (t, $J=8\text{Hz}$, 2H) 4.17 (q, $J=7\text{Hz}$, 2H) 4.69 (s, 2H) 4.96 (q, $J=2\text{Hz}$, 2H) 7.19-7.24 (m, 3H) 7.30 (t, $J=7\text{Hz}$, 2H)

【0452】

実施例 190. [7-(2-ブチニル)-2,6-ジオキソ-1-(2-フェネチル)-8-(ピペラジン-1-イル)-1,2,6,7-テトラヒドロプリン-3-イル]酢酸 塩酸塩

4-[7-(2-ブチニル)-3-カルボキシメチル-1-(2-フェニルエチル)-2,6-ジオキソ-1,2,6,7-テトラヒドロプリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸第三ブチルエステル

【化315】



4-[7-(2-ブチニル)-3-エトキシカルボニルメチル-1-(2-フェニルエチル)-2,6-ジオキソ-1,2,6,7-テトラヒドロプリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸第三ブチルエステル190mg、エタノール3ml、1N-水酸化ナトリウム水溶液0.5mlの混合物を50℃の油浴中2時間加熱攪拌した。反応液に1N-塩酸水溶液を0.55ml加え、酢酸エチル、水で抽出し、有機層を水洗、飽和食塩水で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧濃縮し、酢酸エチル-ヘキサンで結晶化して標記化合物166mgを得た。

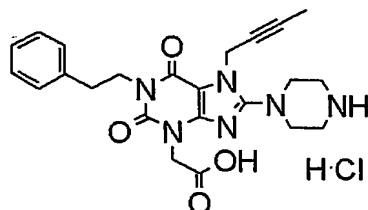
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)

δ : 1.49 (s, 9H) 1.84 (t, $J=2\text{Hz}$, 3H) 2.93 (t, $J=8\text{Hz}$, 2H) 3.34 (t, $J=5\text{Hz}$, 4H) 3.58 (t, $J=5\text{Hz}$, 4H) 4.19 (t, $J=8\text{Hz}$, 2H) 4.82 (s, 2H) 4.85 (q, $J=2\text{Hz}$, 2H) 7.19 (t, $J=7\text{Hz}$, 1H) 7.24-7.33 (m, 4H)

【0453】

[7-(2-ブチニル)-2,6-ジオキソ-1-(2-フェネチル)-8-(ピペラジン-1-イル)-1,2,6,7-テトラヒドロプリン-3-イル]酢酸 塩酸塩

【化316】



4-[7-(2-ブチニル)-3-カルボキシメチル-1-(2-フェニルエチル)-2,6-ジオキソ-1,2,6,7-テトラヒドロプリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸第三ブチルエステル22mgを用いて、実施例189e)と同様に標記化合物2.2mgを得た。

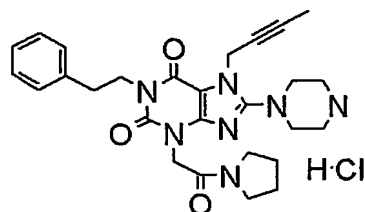
$^1\text{H-NMR}$ (d_6 -DMSO)

δ : 1.82 (t, $J=2\text{Hz}$, 3H) 2.80 (t, $J=8\text{Hz}$, 2H) 3.23-3.28 (m, 4H) 3.46-3.53 (m, 4H) 4.05 (t, $J=8\text{Hz}$, 2H) 4.59 (s, 2H) 4.96 (q, $J=2\text{Hz}$, 2H) 7.19-7.25 (m, 3H) 7.30 (t, $J=7\text{Hz}$, 2H)

【0454】

実施例191. 7-(2-ブチニル)-3-[2-オキソ-2-(ピロリジン-1-イル)エチル]-1-(2-フェネチル)-8-(ピペラジン-1-イル)-3,7-ジヒドロプリン-2,6-ジオン 塩酸塩

【化317】



4-[7-(2-ブチニル)-3-カルボキシメチル-1-(2-フェニルエチル)-2,6-ジオキソ-1,2,6,7-テトラヒドロプリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸第三ブチルエステル20mg、ジエチルリン酸シアニド $8\mu\text{l}$ 、トリエチルアミン $10\mu\text{l}$ 、ピロリジン $20\mu\text{l}$ 、N,N-ジメチルホルムアミド0.3mlの混合物を室温3日間放置した。反応液を酢酸エチルおよび水で希釈し、酢酸エチル抽出した。有機層を水洗、飽和食塩水で洗い、濃縮した。残渣にトリフルオロ酢酸0.5mlを加え、室温で30分反応した。反

応液を濃縮し、残渣を20-80%メタノール／水(0.1%濃塩酸を含む)を用いて逆相カラムクロマトグラフィー精製し、標記化合物3.2mgを得た。

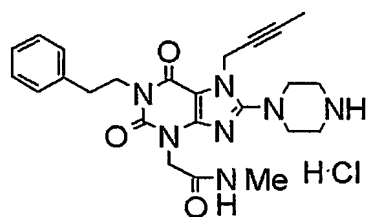
$^1\text{H-NMR}$ ($\text{d}_6\text{-DMSO}$)

δ : 1.76-1.84 (m, 5H) 1.95 (quint. $J=7\text{Hz}$, 2H), 2.79 (t, $J=8\text{Hz}$, 2H) 3.22-3.34 (m, 6H) 3.45-3.52 (m, 4H) 3.55 (t, $J=7\text{Hz}$, 2H) 4.03 (t, $J=8\text{Hz}$, 2H) 4.68 (s, 2H) 4.96 (q, $J=2\text{Hz}$, 2H) 7.18-7.26 (m, 3H) 7.31 (t, $J=8\text{Hz}$, 2H)

【0455】

実施例192. 2-[7-(2-ブチニル)-2,6-ジオキソ-1-(2-フェネチル)-8-(ピペラジン-1-イル)-1,2,6,7-テトラヒドロプリン-3-イル]-N-メチルアセトアミド 塩酸塩

【化318】



メチルアミン水溶液を用いて実施例191と同様に合成した。

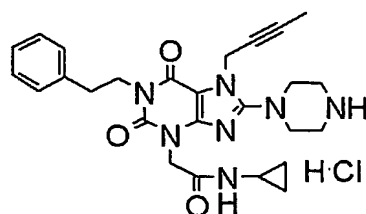
$^1\text{H-NMR}$ ($\text{d}_6\text{-DMSO}$)

δ : 1.82 (t, $J=2\text{Hz}$, 3H) 2.61 (d, $J=5\text{Hz}$, 3H) 2.79 (t, $J=8\text{Hz}$, 2H) 3.20-3.28 (m, 4H) 3.44-3.52 (m, 4H) 4.03 (t, $J=8\text{Hz}$, 2H) 4.48 (s, 2H) 4.96 (q, $J=2\text{Hz}$, 2H) 7.19-7.26 (m, 3H) 7.31 (t, $J=7\text{Hz}$, 2H) 8.09 (brd, $J=5\text{Hz}$, 1H)

【0456】

実施例193. 2-[7-(2-ブチニル)-2,6-ジオキソ-1-(2-フェネチル)-8-(ピペラジン-1-イル)-1,2,6,7-テトラヒドロプリン-3-イル]-N-シクロプロピルアセトアミド 塩酸塩

【化319】



シクロプロピルアミンを用いて実施例 191 と同様に合成した。

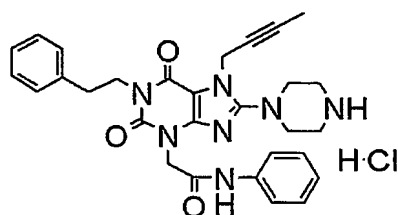
$^1\text{H-NMR}$ (d6-DMSO)

δ : 0.39-0.44 (m, 2H) 0.60-0.66 (m, 2H) 1.82 (t, $J=2\text{Hz}$, 3H) 2.60-2.68 (m, 1H) 2.79 (t, $J=8\text{Hz}$, 2H) 3.20-3.30 (m, 4H) 3.44-3.54 (m, 4H) 4.03 (t, $J=8\text{Hz}$, 2H) 4.44 (s, 2H) 4.96 (q, $J=2\text{Hz}$, 2H) 7.19-7.27 (m, 3H) 7.31 (t, $J=8\text{Hz}$, 2H) 8.27 (d, $J=4\text{Hz}$, 1H)

【0457】

実施例 194. 2-[7-(2-ブチニル)-2,6-ジオキソ-1-(2-フェネチル)-8-(ピペラジン-1-イル)-1,2,6,7-テトラヒドロプリン-3-イル]-N-フェニルアセトアミド 塩酸塩

【化320】



アニリンを用いて実施例 191 と同様に合成した。

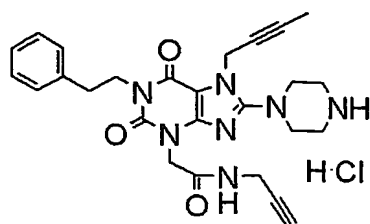
$^1\text{H-NMR}$ (d6-DMSO)

δ : 1.83 (t, $J=2\text{Hz}$, 3H) 2.81 (t, $J=8\text{Hz}$, 2H) 3.20-3.30 (m, 4H) 3.44-3.54 (m, 4H) 4.05 (t, $J=8\text{Hz}$, 2H) 4.74 (s, 2H), 4.98 (q, $J=2\text{Hz}$, 2H) 7.06 (t, $J=8\text{Hz}$, 1H) 7.18-7.35 (m, 7H) 7.56 (d, $J=8\text{Hz}$, 2H) 9.01 (brs, 2H) 10.39 (s, 1H)

【0458】

実施例 195. 2-[7-(2-ブチニル)-2,6-ジオキソ-1-(2-フェネチル)-8-(ピペラジン-1-イル)-1,2,6,7-テトラヒドロプリン-3-イル]-N-(2-プロピニル)アセトアミド 塩酸塩

【化 3 2 1】



プロパルギルアミンを用いて実施例 191 と同様に合成した。

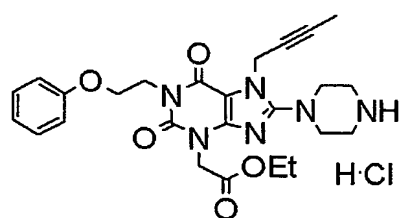
$^1\text{H-NMR}$ (d6-DMSO)

δ : 1.81 (t, $J=3\text{Hz}$) 2.80 (t, $J=8\text{Hz}$, 2H) 3.18 (t, $J=2\text{Hz}$ 1H), 3.22-3.32 (m, 4H) 3.44-3.54 (m, 4H) 3.90 (dd, $J=2\text{Hz}$, 5Hz, 2H) 4.03 (t, $J=8\text{Hz}$, 2H) 4.51 (s, 2H) 4.96 (q, $J=2\text{Hz}$, 2H) 7.16-7.34 (m, 5H) 8.66 (t, $J=5\text{Hz}$, 1H) 8.96 (br. s, 2H)

【0 4 5 9】

実施例 196. 「7-(2-ブチニル)-2,6-ジオキソ-1-(2-フェノキシエチル)-8-(ピペラジン-1-イル)-1,2,6,7-テトラヒドロプリン-3-イル」酢酸エチルエステル
塩酸塩

【化 3 2 2】



2-ブロモエチルフェニルエーテルを用いて実施例 189 と同様に合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (d6-DMSO)

δ : 1.20 (t, $J=7\text{Hz}$, 3H) 1.81 (s, 3H) 3.22-3.28 (m, 4H) 3.46-3.53 (m, 4H) 4.06-4.19 (m, 4H) 4.25 (t, $J=6\text{Hz}$, 2H) 4.69 (s, 2H) 4.97 (s, 2H) 6.88-6.96 (m, 3H) 7.26 (t, $J=7\text{Hz}$, 2H) 8.96 (brs, 2H)

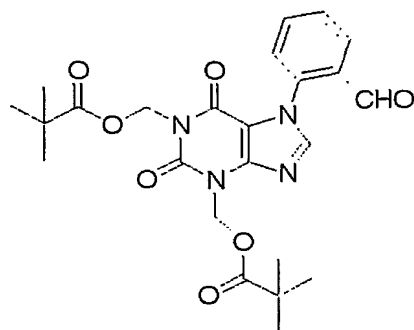
【0 4 6 0】

実施例 197. 「1-メチル-2,6-ジオキソ-8-(ピペラジン-1-イル)-7-(2-ビニルフェニル)-1,2,6,7-テトラヒドロプリン-3-イル」酢酸エチルエステル トリフル

オロ酢酸塩

a) 2,2-ジメチルプロピオン酸 [1-(2,2-ジメチルプロピオニルオキシメチル)-7-(2-ホルミルフェニル)-2,6-ジオキソ-1,2,6,7-テトラヒドロプリン-3-イル]メチルエステル

【化 3 2 3】



2,2-ジメチルプロピオン酸 [3-(2,2-ジメチルプロピオニルオキシメチル)-2,6-ジオキソ-2,3,6,7-テトラヒドロプリン-1-イル]メチルエステル10.2g、2-ホルミルフェニルボロン酸8.04g、酢酸銅(II)7.30gをN,N-ジメチルホルムアミド50mlに懸濁し、ピリジン4.34mlを加え、室温にて37時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、水にて洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過した。ろ液を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、ヘキサン 酢酸エチル(1:2)溶出分画より、標記化合物4.12gを得た。

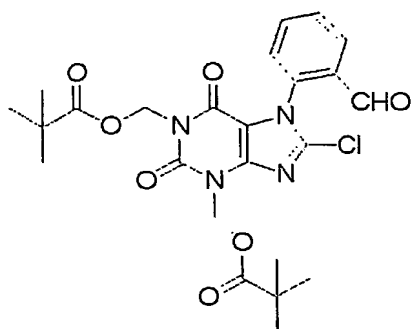
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)

δ : 1.16 (s, 9H) 1.23 (s, 9H) 5.95 (s, 2H) 6.20 (s, 2H) 7.46-7.48 (m, 1H) 7.42-7.78 (m, 2H) 7.75 (s, 1H) 8.03-8.06 (m, 1H) 9.92 (s, 1H)

【0 4 6 1】

b) 2,2-ジメチルプロピオン酸 [8-クロロ-1-(2,2-ジメチルプロピオニルオキシメチル)-7-(2-ホルミルフェニル)-2,6-ジオキソ-1,2,6,7-テトラヒドロプリン-3-イル]メチルエステル

【化324】



2,2-ジメチルプロピオン酸 [1-(2,2-ジメチルプロピオニルオキシメチル)-7-(2-ホルミルフェニル)-2,6-ジオキソ-1,2,6,7-テトラヒドロプリン-3-イル]メチルエステル2.50g、N-クロロコハク酸イミド896mgを、N,N-ジメチルホルムアミド25mlに溶解し、室温にて8時間攪拌した。反応液を酢酸エチルにて希釈し、水にて洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムにて乾燥し、ろ過した。ろ液を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、ヘキサン 酢酸エチル(2:1)溶出分画より、標記化合物2.0gを得た。

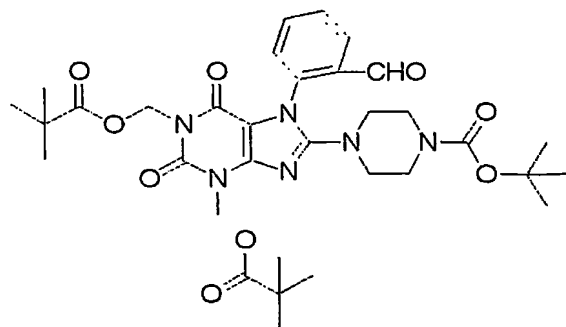
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)

δ : 1.15 (s, 9H) 1.24 (s, 9H) 5.91 (s, 2H) 6.14 (s, 2H) 7.49-7.51 (m, 1H) 7.81-7.83 (m, 2H) 8.03-8.06 (m, 1H) 9.92 (s, 1H)

【0462】

c)4-[1,3-ビス(2,2-ジメチルプロピオニルオキシメチル)-7-(2-ホルミルフェニル)-2,6-ジオキソ-2,3,6,7-テトラヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸第三ブチルエステル

【化325】



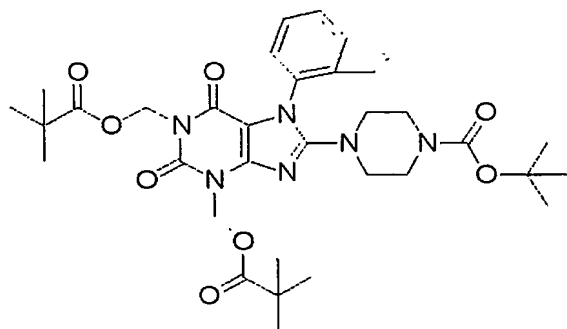
2,2-ジメチルプロピオン酸 [8-クロロ-1-(2,2-ジメチル-プロピオニルオキシメ

チル)-7-(2-ホルミルフェニル)-2,6-ジオキソ-1,2,6,7-テトラヒドロプリン-3-イル]メチルエステル2.0g、ピペラジン-1-カルボン酸第三ブチルエステル2.15gを混合し150°Cで、1時間10分攪拌した。反応混合物をクロロホルムにて希釈し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、ヘキサン 酢酸エチル(1:1)溶出分画より、標記化合物1.94gを得た。

【0463】

d)4-[1,3-ビス(2,2-ジメチルプロピオニルオキシメチル)-2,6-ジオキソ-7-(2-ビニルフェニル)-2,3,6,7-テトラヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸第三ブチルエステル

【化326】

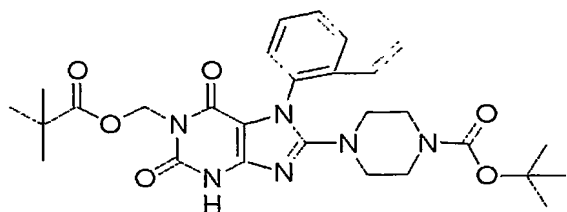


メチルトリフェニルホスホニウムブロミド3.52gをテトラヒドロフラン20mlに溶解させ、カリウム第三ブトキシド948mgを加えて、室温にて1時間攪拌した。得られた反応混合物に室温にて4-[1,3-ビス(2,2-ジメチルプロピオニルオキシメチル)-7-(2-ホルミルフェニル)-2,6-ジオキソ-2,3,6,7-テトラヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸第三ブチルエステル1.94gのテトラヒドロフラン20ml溶液を加え、室温にて3時間50分攪拌した。反応液を酢酸エチルにて希釈し、水にて洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムにて乾燥し、ろ過した。ろ液を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、ヘキサン 酢酸エチル(2:1)溶出分画より、標記化合物704mgを得た。

【0464】

e)4-[1-(2,2-ジメチルプロピオニルオキシメチル)-2,6-ジオキソ-7-(2-ビニルフェニル)-2,3,6,7-テトラヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸第三ブチルエステル

【化 3 2 7】

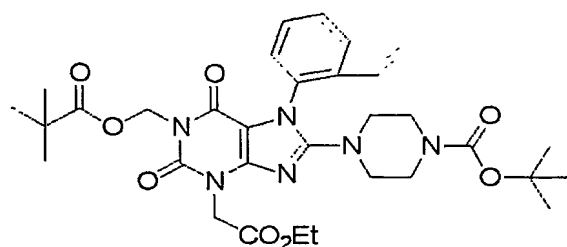


4-[1,3-ビス(2,2-ジメチルプロピオニルオキシメチル)-2,6-ジオキソ-7-(2-ビニルフェニル)-2,3,6,7-テトラヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸第三ブチルエステル704mgをテトラヒドロフラン7ml、メタノール14mlに溶解し、水素化ナトリウム51mgを加え、室温にて17分間攪拌した。反応液をクロロホルムで希釈し、飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過した。ろ液を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、ヘキサン 酢酸エチル(2:3)溶出分画より、標記化合物510mgを得た。

【0 4 6 5】

f) 4-[1-(2,2-ジメチルプロピオニルオキシメチル)-3-エトキシカルボニルメチル-2,6-ジオキソ-7-(2-ビニルフェニル)-2,3,6,7-テトラヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸第三ブチルエステル

【化 3 2 8】

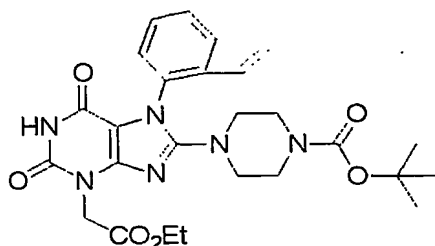


4-[1-(2,2-ジメチルプロピオニルオキシメチル)-2,6-ジオキソ-7-(2-ビニルフェニル)-2,3,6,7-テトラヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸第三ブチルエステル80mgをN,N-ジメチルホルムアミド2mlに溶解し、ブromo酢酸エチル19μl、炭酸カリウム22mgを加え、室温にて14時間攪拌した。反応液を酢酸エチルにて希釈し、水にて洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムにて乾燥し、ろ過した。ろ液を減圧濃縮して標記化合物89mgを得た。

【0 4 6 6】

g) 4-[3-エトキシカルボニルメチル-2,6-ジオキソ-7-(2-ビニルフェニル)-2,3,6,7-テトラヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸第三ブチルエステル

【化329】

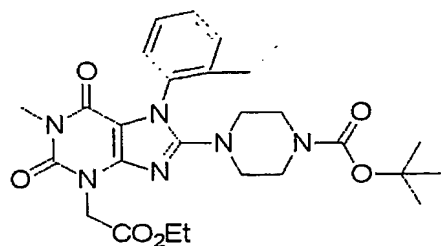


4-[1-(2,2-ジメチルプロピオニルオキシメチル)-3-エトキシカルボニルメチル-2,6-ジオキソ-7-(2-ビニルフェニル)-2,3,6,7-テトラヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸第三ブチルエステル89mgをテトラヒドロフラン1ml、メタノール2mlに溶解し、水素化ナトリウム7mgを加え、室温にて3.5時間攪拌した。反応液を酢酸エチルにて希釈し、水にて洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムにて乾燥し、ろ過、ろ液を減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、ヘキサン 酢酸エチル(1:2)溶出分画より、標記化合物60mgを得た。

【0467】

h) 4-[3-エトキシカルボニルメチル-1-メチル-2,6-ジオキソ-7-(2-ビニルフェニル)-2,3,6,7-テトラヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸第三ブチルエステル

【化330】



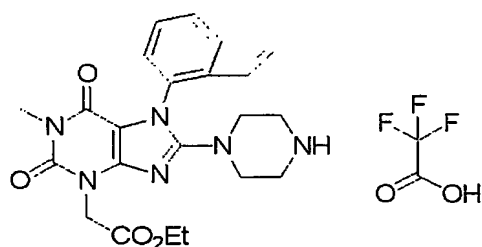
4-[3-エトキシカルボニルメチル-2,6-ジオキソ-7-(2-ビニルフェニル)-2,3,6,7-テトラヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸第三ブチルエステル6

0mgをN,N-ジメチルホルムアミド2mlに溶解し、ヨウ化メチル $17\mu\text{l}$ 、炭酸カリウム17mgを加え、室温にて13時間攪拌した。反応液を酢酸エチルにて希釈し、水にて洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムにて乾燥し、ろ過、ろ液を減圧濃縮して標記化合物48mgを得た。

【0468】

i) [1-メチル-2,6-ジオキソ-8-(ピペラジン-1-イル)-7-(2-ビニルフェニル)-1,2,6,7-テトラヒドロプリン-3-イル]酢酸エチルエステル トリフルオロ酢酸塩

【化331】



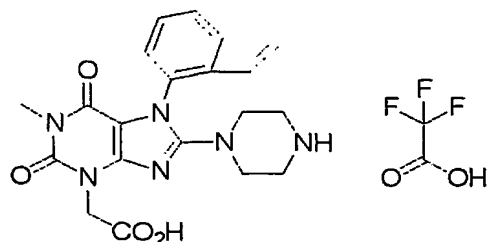
4-[3-エトキシカルボニルメチル-1-メチル-2,6-ジオキソ-7-(2-ビニルフェニル)-2,3,6,7-テトラヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸第三ブチルエステル8mgをトリフルオロ酢酸に溶解し、濃縮した。残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィーにて精製し、標記化合物2.68mgを得た。

MS m/e (ESI) 439 ($\text{MH}^+ - \text{CF}_3\text{COOH}$)

【0469】

実施例 198. [1-メチル-2,6-ジオキソ-8-(ピペラジン-1-イル)-7-(2-ビニルフェニル)-1,2,6,7-テトラヒドロプリン-3-イル]酢酸 トリフルオロ酢酸塩

【化332】



4-[3-エトキシカルボニルメチル-1-メチル-2,6-ジオキソ-7-(2-ビニルフェニル)-2,3,6,7-テトラヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸第三ブチル

エステル40mgをテトラヒドロフラン4mlに溶解し、2規定水酸化ナトリウム1mlを加えて、90℃にて4時間攪拌した。反応液を減圧濃縮後、トルエンにて共沸し、残渣をトリフルオロ酢酸に溶解し、濃縮した。残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィーにて精製し、標記化合物29.5mgを得た。

MS m/e (ESI) 411(MH⁺-CF₃COOH)

【0470】

【試験例1】

一般式(I)および(II)で表される化合物のDPPIV阻害作用の測定
反応用緩衝液(50mM Tris-HCl pH7.4, 0.1% BSA)にブタ腎臓より得られたDPPIVを10mU/mLになるよう溶解し、これを110μL添加した。さらに薬物を15μL添加した後、室温で20分間インキュベーションし、2mMに溶解したGly-Pro-p-nitroanilideを25μL(最終濃度0.33mM)加えて、酵素反応を開始した。反応時間は20分とし、1N リン酸溶液25μL加え、反応を停止した。この405nmにおける吸光度を測定し、酵素反応阻害率を求めIC₅₀を算出した。

【0471】

【表 1】

実施例番号	IC ₅₀ (nM)	実施例番号	IC ₅₀ (nM)
実施例1	287	実施例4	211
実施例7	401	実施例9	141
実施例12	183	実施例13	125
実施例16	272	実施例20	152
実施例22	17	実施例29	310
実施例53	46.9	実施例64	126
実施例73	33.4	実施例76	86.5
実施例79	35.7	実施例82	161
実施例83	27.4	実施例86	4.08
実施例88	2.89	実施例98	9.69
実施例109	1480	実施例115	185
実施例119	154	実施例121	116
実施例122	8.97	実施例124	7.22
実施例125	15.3	実施例134	0.654
実施例137	9.48	実施例140	4.56
実施例150	8.77	実施例151	9.52
実施例155	6.97	実施例156	7.18
実施例166	1.2	実施例167	2.16
実施例186	1.95	実施例188	1.81
実施例189	4.02	実施例190	0.864
実施例191	1.14	実施例195	0.472

【0472】

【試験例 2】

DPP IV 欠損ラットの GLP-1 濃度に対するメトフォルミン、ブフォルミン、フェンフォルミンの影響

動物: DPP IV を欠損した雄性 Fisher ラット (日本チャールス・リバーより購入)

方法:

[被検化合物の調製及び投与]

表 2 に示した用量で、被検化合物を 0.5% メチルセルロース溶液に懸濁し、5 mL/kg の容量で経口投与した。媒体対照群は、0.5% メチルセルロース溶液とし、5 mL/kg の容量で経口投与した。

[採血および GLP-1 の測定]

被検化合物または 0.5%メチルセルロース溶液の投与直前および投与 1、3 および 5 時間後に無麻酔下でラットの尾静脈を剃刀で傷つけわずかに出血させる。血液 250 μ L をヘパリン塗布したキャピラリーにて採血し、遠心チューブに移す。遠心分離 (10000 g、2 分、4℃) して得られた上清中の GLP-1 を Active GLP-1 ELISA キット (Linc o) を用いて測定した。

結果:

結果は、平均値±標準誤差で表わし、ダンネット試験 (Dunnett's test) で比較検定して表 2 に示した。

【0473】

【表 2】

被検化合物	用量 (mg/kg)	経口投与後の各時間 (hr) における GLP-1 濃度 (% of Pre)			
		0	1	3	5
媒体対照		100±0.0	87.2±4.8	100.4±7.8	110.6±6.8
メトホルミン	30	100±0.0	99.9±3.7	106.6±5.0	116.3±2.7
メトホルミン	100	100±0.0	111.6±7.9	116.3±8.2	150.6±7.2
メトホルミン	300	100±0.0	140.0±11.5	199.3±32.4	227.1±35.5*
ブホルミン	30	100±0.0	118.7±9.3	122.7±7.1	114.6±4.4
ブホルミン	100	100±0.0	163.6±19.6*	171.2±9.1	195.8±36.6*
フェンホルミン	30	100±0.0	125.3±10.7	120.0±7.2	126.7±10.7
フェンホルミン	100	100±0.0	316.9±26.4***	330.7±112.4*	236.5±20.5*

*: P < 0.05 vs 媒体対照群

***: P < 0.001 vs 媒体対照群

メトホルミン 300 mg/kg 投与群において、DPP IV 欠損ラット血漿中の活性型 GLP-1 濃度は投与 5 時間後に明確に上昇した。また、ブホルミン 100 mg/kg 投与群において、DPP IV 欠損ラット血漿中の活性型 GLP-1 濃度は投与 1 及び 5 時間後に明確に上昇した。さらに、フェンホルミン 100 mg/kg 投与群において、DPP IV 欠損ラット血漿中の活性型 GLP-1 濃度は投与 1、3、5 時間後に明確に上昇した。

【0474】

【試験例 3】

正常ラットの GLP-1 濃度に対するメトホルミン、DPP IV 阻害剤 (バリニピロリジド (Val-Pyr)) ならびにメトホルミンおよび DPP IV 阻

害剤の併用による影響

動物: DPP IVを保持する正常雄性Fisherラット (日本クレアより購入)

方法:

[被検化合物の調製及び投与]

表3に示した用量で、被検化合物を0.5%メチルセルロース溶液に懸濁し、5 mL/kgの容量で経口投与した。媒体対照群は、0.5%メチルセルロース溶液とし、5 mL/kgの容量で経口投与した。

[採血およびGLP-1の測定]

被検化合物または0.5%メチルセルロース溶液の投与直前および投与1、3および5時間後に無麻酔下でラットの尾静脈を剃刀で傷つけわずかに出血させる。血液250 μ Lをヘパリン塗布したキャピラリーにて採血し、遠心チューブに移す。遠心分離 (10000 g、2分、4℃) して得られた上清中のGLP-1をActive GLP-1 ELISAキット (Linco) を用いて測定した。

結果:

結果は、平均値±標準誤差で表わし、ダンネット試験 (Dunnett's test) で比較検定して表3に示した。

【0475】

【表3】

被検化合物	用量 (mg/kg)	経口投与後の各時間(hr)におけるGLP-1濃度(% of Pre)			
		0	1	3	5
媒体対照		100±0.0	112±15	125±21	84±10
メトホルミン	300	100±0.0	117±9	149±24	94±10
Val-Pyr	30	100±0.0	127±6	136±20	91±2
メトホルミン + Val-Pyr	300 + 30	100±0.0	162±8***	215±19*	177±15***

*: P < 0.05 vs 媒体対照群

***: P < 0.001 vs 媒体対照群

メトホルミンあるいはDPP IV阻害剤をそれぞれ単独で投与しても活性型

GLP-1 濃度の増加は確認できなかったが、メトフォルミンとDPP IV阻害剤を同時投与した群において、活性型GLP-1 濃度は投与1、3および5時間後に明確に上昇した。この結果は、メトフォルミンがGLP-1 の分泌促進をもたらし、その分解をDPP IV阻害剤が抑制することで、活性型GLP-1 濃度が増加したことを示唆している。

【0476】

【試験例4】

正常ラットのGLP-1 濃度に対するメトフォルミン、DPP IV阻害剤（実施例82、実施例119、実施例121、実施例122、実施例124、実施例125）ならびにメトフォルミンおよびDPP IV阻害剤の併用による影響

動物：DPP IVを保持する正常雄性Fisherラット（日本クレアより購入）

方法：

〔被検化合物の調製及び投与〕

表4～表6に示した用量で、被検化合物を0.5%メチルセルロース溶液に懸濁し、5mL/kgの容量で経口投与した。媒体対照群は、0.5%メチルセルロース溶液を、5mL/kgの容量で経口投与した。

〔採血およびGLP-1の測定〕

被検化合物または0.5%メチルセルロース溶液の投与直前および投与3時間後に無麻酔下でラットの尾静脈を剃刃で傷つけわずかに出血させる。血液250μLをヘパリン塗布したキャピラリーにて採血し、遠心チューブに移す。遠心分離（10000g、2分、4℃）して得られた上清中のGLP-1をActive GLP-1 ELISAキット（Linc）を用いて測定した。

結果：

結果は、平均値±標準誤差で表わし、ダンネット試験（Dunnett's test）で比較検定して表4～表6に示した。

【0477】

【表 4】

被検化合物	用量 (mg/kg)	経口投与3時間後のGLP-1濃度 (% of Pre)
媒体対照		98.8±2.9
実施例119	10	98.9±2.2
実施例125	10	108.2±6.6
メトホルミン	300	118.1±7.5
メトホルミン + 実施例119	300 + 10	162.5±7.4***
メトホルミン + 実施例125	300 + 10	168.1±13.1***

***: P < 0.001 vs 媒体対照群

【0478】

【表 5】

被検化合物	用量 (mg/kg)	経口投与3時間後のGLP-1濃度 (% of Pre)
媒体対照		97.5±2.9
実施例122	10	102.5±1.7
実施例121	10	104.8±2.9
メトホルミン	300	108.6±2.2
メトホルミン + 実施例122	300 + 10	153.7±13.4***
メトホルミン + 実施例121	300 + 10	166.4±16.5***

***: P < 0.001 vs 媒体対照群

【0479】

【表 6】

被検化合物	用量 (mg/kg)	経口投与3時間後のGLP-1濃度 (% of Pre)
媒体対照		96.7±2.6
実施例82	20	97.3±2.1
実施例124	10	110.0±9.0
メトホルミン	300	112.5±2.4
メトホルミン + 実施例82	300 + 20	180.8±23.1***
メトホルミン + 実施例124	300 + 10	186.2±26.2***

***: P < 0.01 vs 媒体対照群

メトホルミンあるいはDPP IV阻害剤をそれぞれ単独で投与しても活性型GLP-1濃度の増加は確認できなかったが、メトホルミンとDPP IV阻害剤を同時投与した群において、活性型GLP-1濃度は投与3時間後に明確に上昇した。この結果は、メトホルミンがGLP-1の分泌促進をもたらし、その分解をDPP IV阻害剤が抑制することで、活性型GLP-1濃度が増加したことを示唆している。

【0480】

【試験例5】

Zucker fa/faラットの耐糖能、インスリン濃度、GLP-1濃度、摂餌量及び体重に対するメトフォルミン、DPP IV阻害剤（バリンピロリジド（Vali-Pyr））ならびにメトフォルミンおよびDPP IV阻害剤の併用による影響

動物：2型糖尿病モデル動物であるZucker fa/faラット（日本チャールズ・リバーより購入）

方法：

〔被検化合物の調製及び投与〕

下表に示した用量で、被検化合物を蒸留水に溶解し、5 mL/kgの容量で経口投与した。媒体対照群は、蒸留水を5 mL/kgの容量で経口投与した。この容量で被検化合物または蒸留水を1日2回（午前10時と午後4時）、14日間経口投与した。連投初日に、耐糖能試験を行なった。その際、被検化合物または蒸留水は、グルコース負荷0.5時間前に投与した。

〔採血方法および血糖、GLP-1の測定〕

耐糖能試験の際、被検化合物または蒸留水の投与直前およびグルコース負荷直前と負荷0.5、1、2、3時間後に無麻酔下でラットの尾静脈を剃刃で傷つけわずかに出血させる。血液250 μ Lをヘパリン塗布したキャピラリーにて採血し、遠心チューブに移す。遠心分離（10000 g、2分、4℃）して得られた上清中のGLP-1をActive GLP-1 ELISAキット（Linco）を用いて測定した。同時に、血液10 μ Lを採血し、0.6M過塩素酸溶液140 μ Lと混合する。遠心分離（3000 g、10分、4℃）して得られた上清をGlucose Test Wako II（Wako純薬）を用いて測定した。グルコース負荷後3時間のポイントは、血糖のみを測定した。

〔摂餌量および体重の測定〕

14日間の連投後、午後4時に摂餌量及び体重を測定した。各実験群の14日間の累積摂餌量と体重増加を求めた。

結果：

結果は、平均値±標準誤差で表わし、ダンネット試験（Dunnett's test）で比較

検定して表7～表10に示した。

【0481】

【表7】

被検化合物 用量(mg/kg)	グルコース経口投与後の各時間(hr)におけるGLP-1濃度(% of Pre)				
	-0.5	0	0.5	1	2
媒体対照	100.0±0.0	101.4±0.8	130.5±11.2	108.2±2.1	101.5±2.0
メトフォルミン(300)	100.0±0.0	105.6±1.7	135.4±7.6	126.0±8.9	118.4±6.5
Val-Pyr (30)	100.0±0.0	119.5±3.6	217.6±24.6*	197.5±20.4*	128.3±5.4
メトフォルミン(300) + Val-Pyr (30)	100.0±0.0	196.5±11.1***	345.7±40.7***	262.4±37.0***	272.6±21.2***

*: P < 0.05, ***: P < 0.001 vs 媒体対照群

【0482】

【表8】

被検化合物 用量(mg/kg)	グルコース経口投与後の各時間(hr)における血糖値(mg/dl)					
	-0.5	0	0.5	1	2	3
媒体対照	101.4±3.4	115.7±3.1	199.9±14.5	226.9±14.9	186.6±8.1	120.9±5.4
メトフォルミン(300)	108.9±5.6	117.4±5.5	160.6±9.7*	177.5±10.6*	159.8±8.6*	122.4±3.7
Val-Pyr (30)	102.6±3.0	110.5±3.3	166.0±9.9	167.1±7.0***	139.3±3.3***	115.1±3.0
メトフォルミン(300) + Val-Pyr (30)	99.0±4.6	103.2±3.9	119.1±6.6***	125.2±7.2***	114.6±4.5***	104.1±4.2***

*: P < 0.05, ***: P < 0.001 vs 媒体対照群

【0483】

【表9】

被検化合物 用量(mg/kg)	グルコース経口投与後の各時間(hr)におけるインスリン濃度(ng/ml)				
	-0.5	0	0.5	1	2
媒体対照	9.8±1.1	11.9±1.3	22.6±2.0	16.2±1.0	13.2±0.9
メトフォルミン(300)	11.9±1.1	14.0±1.1	22.9±2.5	21.2±2.3	16.9±1.6
Val-Pyr (30)	8.8±1.1	13.1±1.2	32.4±3.2*	27.7±5.0*	14.4±2.6
メトフォルミン(300) + Val-Pyr (30)	9.3±1.3	14.9±1.4	24.3±3.1	19.0±2.7	15.0±2.9

*: P < 0.05 vs 媒体対照群

【0484】

【表 10】

被検化合物	用量(mg/kg)	14日間の累積摂餌量(g)	14日間の体重増加(g)
媒体対照		484.2±15.0	68.2±4.1
メトホルミン	300	495.1±8.9	64.5±3.5
Val-Pyr	30	491.8±11.1	60.9±4.4
メトホルミン + Val-Pyr	300 + 30	418.4±14.0*	39.2±6.1***

*: $P < 0.05$, ***: $P < 0.001$ vs 媒体対照群

耐糖能試験において、DPP IV 阻害剤投与群は有意な活性型 GLP-1 レベルの増加をもたらしたが、メトホルミン投与群では、確認できなかった。しかし、メトホルミンと DPP IV 阻害剤を同時投与した群において、活性型 GLP-1 濃度の相乗的な増加が確認された。この結果は、上述の通り、メトホルミンが GLP-1 の分泌促進をもたらし、その分解を DPP IV 阻害剤が抑制することで、活性型 GLP-1 濃度が増加したことを示唆している。

耐糖能試験において、メトホルミンあるいは DPP IV 阻害剤それぞれの単独投与群は、耐糖能改善効果が認められた。一方、メトホルミンと DPP IV 阻害剤を同時投与した群においては、単独投与群と比較して相乗的な耐糖能改善効果が認められた。

耐糖能試験において、DPP IV 阻害剤投与群は有意なグルコース依存的なインスリンレベルの増加をもたらしたが、メトホルミン及びメトホルミンと DPP IV 阻害剤を同時投与した投与群では、確認できなかった。これより、メトホルミン投与群は、膵外作用に基づく薬効、一方、DPP IV 阻害剤投与群は、活性型 GLP-1 濃度の増加によるグルコース依存的なインスリンレベルの増加に基づく薬効と考えられる。一方、メトホルミンと DPP IV 阻害剤を同時投与した群においては、メトホルミンの膵外作用と併用による相乗的な活性型 GLP-1 濃度の増加がインスリン感受性を増加させ相乗的な耐糖能改善効果効果をもたらしたと考えられる。

また、14日間の連投によりメトホルミンと DPP IV 阻害剤を同時投与した群においてのみ、摂餌量の減少と体重増加の抑制が確認された。これは、メトホルミンと DPP IV 阻害剤の併用による活性型 GLP-1 濃度の相乗的な増加が、視床下部を介して摂餌量減少をもたらし、その結果として、体重増加抑制

が見られたと考えられる。

さらに、14日間の連投によりメトホルミンとDPPⅣ阻害剤の併用群において、相乗的な絶食時血糖低下と絶食時インスリンレベルの低下が確認された。これは、メトホルミンとDPPⅣ阻害剤の併用群の相乗的な耐糖能改善及び体重増加抑制効果によって、糖代謝改善がもたらされた結果であると考えられる。これより、メトホルミンとDPPⅣ阻害剤の併用は、2型糖尿病治療に有効な方法であることが示唆された。

【0485】

【試験例6】

DPPⅣ欠損ラットのGLP-2濃度に対するメトホルミンの影響

動物：DPPⅣを欠損した雄性Fisherラット（日本チャールス・リバーより購入）

方法：

〔被検化合物の調整及び投与〕

表11に示した用量で、被検化合物を0.5%メチルセルロース溶液に懸濁し、5mL/kgの容量で経口投与した。媒体対照群は、0.5%メチルセルロース水溶液とし、5mL/kgの容量で経口投与した。

〔採血およびGLP-2の測定〕

被検化合物または0.5%メチルセルロース水溶液の投与直前および投与1、3および5時間後に無麻酔下でラットの尾静脈を剃刃で傷つけわずかに出血させる。血液250μLをヘパリン塗布したキャピラリーにて採血し、遠心チューブに移す。遠心分離（10000g、2分、4℃）して得られた上清中のGLP-2をGLP-2 ELISAキット（矢内原研究所）を用いて測定した。

結果：

結果は、平均値±標準誤差で表わし、t検定で比較検定して表11に示した。

【0486】

【表 11】

被検化合物	用量 (mg/kg)	経口投与後の各時間(hr)におけるGLP-2濃度(ng/ml)			
		0	1	3	5
媒体対照		1.39±0.05	1.31±0.02	1.36±0.04	1.28±0.07
メトホルミン	300	1.32±0.02	1.65±0.06***	2.08±0.07***	2.15±0.05***

***: $P < 0.001$ vs 媒体対照群

メトホルミン投与群において、DPP IV欠損ラット血漿中GLP-2濃度は投与1、3および5時間後に明確に上昇した。GLP-2は、消化器疾患の予防・治療に有用であるとの報告がなされている (Am. J. Physiol. 277: E937-E947 (1999), Current Opinion in Investigation Drugs. 2(4): 505-509 (2001), Gut. 50: 428-435 (2002), Gastroenterology. 122:531-544 (2002), Cancer Research. 61: 687-693 (2001))。この結果より、メトホルミンとDPP IV阻害剤の併用はGLP-2の作用を相乗的に増強することが可能であると考えられ、消化管疾患の治療に有効である可能性を示唆する。

【0487】

【発明の効果】

本発明の、DPP IV阻害剤とビグアニド剤からなる医薬は、血中活性型GLP-1および／または血中活性型GLP-2による作用増強により、糖尿病、肥満、高脂血症、消化管疾患等の予防・治療剤として有用である。さらに本発明の医薬により、各薬剤の単独投与の場合に比べて、各薬剤の使用量を低減し、ビグアニド剤の有する副作用（例えば、下痢等の消化器障害）を軽減することができる。

【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 ビグアナイド剤により増加した血中活性型グルカゴン様ペプチド-1（血中活性型GLP-1）および／または血中活性型グルカゴン様ペプチド-2（血中活性型GLP-2）の分解を抑制することで、その薬理作用を増強する医薬を提供することを目的とする。

【解決手段】 血中活性型GLP-1および／または血中活性型GLP-2による作用増強を有することを特徴とする、ジペプチジルペプチダーゼIV阻害剤とビグアナイド剤とを組み合わせる医薬。

【選択図】 なし

認定・付加情報

特許出願の番号	特願 2003-117927
受付番号	50300673916
書類名	特許願
担当官	第五担当上席 0094
作成日	平成15年 4月28日

<認定情報・付加情報>

【提出日】	平成15年 4月23日
【特許出願人】	申請人
【識別番号】	000000217
【住所又は居所】	東京都文京区小石川4丁目6番10号
【氏名又は名称】	エーザイ株式会社

次頁無

【書類名】 手続補正書
【整理番号】 EP03EE0802
【提出日】 平成15年 8月22日
【あて先】 特許庁長官 殿
【事件の表示】
 【出願番号】 特願2003-117927
【補正をする者】
 【識別番号】 000000217
 【氏名又は名称】 エーザイ株式会社
 【代表者】 内藤 晴夫
【手続補正1】
 【補正対象書類名】 特許願
 【補正対象項目名】 発明者
 【補正方法】 変更
 【補正の内容】
 【発明者】
 【住所又は居所】 茨城県土浦市大字常名 8 2 0 - 1
 【氏名】 安田 信之
 【発明者】
 【住所又は居所】 茨城県つくば市吾妻 3 - 1 9 - 1 - 3 - 3 0 4
 【氏名】 山崎 一斗
【提出物件の目録】
 【物件名】 宣誓書 1
 【援用の表示】 平成15年8月21日付け提出の本件に関する手続補足書に添付
 のものを援用する。
 【物件名】 誤記理由書 1
 【援用の表示】 平成15年8月21日付け提出の本件に関する手続補足書に添付
 のものを援用する。

認定・付加情報

特許出願の番号	特願 2003-117927
受付番号	50301380488
書類名	手続補正書
担当官	鈴木 夏生 6890
作成日	平成 15 年 10 月 1 日

< 認定情報・付加情報 >

【補正をする者】	申請人
【識別番号】	000000217
【住所又は居所】	東京都文京区小石川 4 丁目 6 番 10 号
【氏名又は名称】	エーザイ株式会社

特願 2 0 0 3 - 1 1 7 9 2 7

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号

[0 0 0 0 0 0 2 1 7]

1. 変更年月日

1 9 9 0 年 8 月 2 9 日

[変更理由]

新規登録

住 所

東京都文京区小石川 4 丁目 6 番 1 0 号

氏 名

エーザイ株式会社